

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

par

Alain MERCIER

Né le 13 Février 1942 à Paris 14e

Présentée et soutenue publiquement le :

LA CLEARANCE DU PHOSPHORE

Facteurs de variations physiologiques
Valeur sémiologique d'une élévation de la clearance du phosphore
son interet en pathologie

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE.

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

par

Alain M E R C I E R

Né le 13 Février 1942 à Paris 14e

Présentée et soutenue publiquement le :

L A C L E A R A N C E D U P H O S P H O R E

Facteurs de variations physiologiques
Valeur sémiologique d'une élévation de la clearance du phosphore
son interet en pathologie

Président : Monsieur le Professeur S. de SEZE.



A ma Famille,

A mes Amis,

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur S. de SEZE,

Professeur de **Clinique** Rhumatologique

Médecin des **Hôpitaux** de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qu'il veuille bien croire à notre
respectueuse reconnaissance pour son
souci constant d'un enseignement de
grande qualité.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur J.A. LIEVRE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur au Collège de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

Nous avons beaucoup appris dans son Service et nous sommes heureux d'être retourné dans son Service.

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir permis d'en utiliser les dossiers

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.P. CAMUS

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui nous a inspiré ce travail et a su
nous guider avec autant de compétence
que de délicatesse.

Qu'il soit assuré de notre sincère
amitié.

A nos Maitres dans les Hôpitaux (Externat)

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur KLOTZ

Monsieur le Professeur LIEVRE

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur de SEZE

Aux Médecins et Assistants

qui nous ont enseigné la Rhumatologie

Monsieur le Docteur	CAROIT
Monsieur le Docteur	GUERIN
Monsieur le Docteur	HAYEM
Monsieur le Docteur	LEQUESNE
Monsieur le Docteur	MANUEL
Monsieur le Docteur	POINSARD

P L A N

I.- DEFINITION - TECHNIQUE DE MESURE - VALEURS NORMALES - INTERE

II.- LES DIFFERENTES MESURES PERMETTANT D'APPRECIER L'EXCRETION PHOSPHOREE.

III.- FACTEURS PHYSIOLOGIQUES DE VARIATION

- 1.- l'apport phosphoré
- 2.- l'âge
- 3.- le rythme circadien
- 4.- l'équilibre acido-basique
- 5.- les diurétiques
- 6.- les substances "compétitives"
- 7.- les substances hormonales
- 8.- les ions

IV.- FACTEURS DE VARIATION EN PATHOLOGIE

- 1.- Le syndrome de Fanconi de l'adulte
- 2.- Le diabète rénal phospho-glucidique
- 3.- Le "diabète phosphoré" - Les ostéomalacies vitam no-résistantes hypophosphorémiques.
- 4.- Les hypophosphorémies idiopathiques
- 5.- La maladie de Recklinghausen (neurofibromatose)
- 6.- Les hypercalciuries d'origine rénale
 - a) acidose tubulaire chronique
 - b) hypercalciurie idiopathique

- 7.- L'hyperparathyroïdisme
 - a) primitif
 - b) secondaire
- 8.- Syndrome du lait et des alcalins
- 9.- L'hypercalcémie paranéoplasique
- 10.- Le diabète sucré
- 11.- L'insuffisance parathyroïdienne

V.- VALEUR SEMIOLOGIQUE DES CLEARANCES ELEVEES

VI.- CONCLUSIONS

=====

DEFINITION - TECHNIQUE - VALEURS NORMALES - INTERET

I.- DEFINITION

La clearance rénale du phosphore est représentée par le rapport du débit urinaire de ce corps à sa concentration plasmatique .

$$C_p \text{ ml/mm} = \frac{U_p \times V \text{ ml/mn}}{P_p}$$

C_p = Clearance

U_p = Concentration urinaire en phosphore (mg de phosphore par litre)

P_p = concentration plasmatique en phosphore exprimée dans la même unité que U_p

V = débit urinaire.

Le phosphore remplit les conditions théoriques nécessaires pour permettre le calcul de sa clearance :

- 1.- Il ne subit pas de modifications chimiques au cours de son passage dans le tube urinaire ;
- 2.- Il est entièrement ultrafiltrable aux concentrations physiologiques et pathologiques (110, 193), notion qui reste en fait discutée pour les hautes concentrations plasmatiques (126).
- 3.- La phosphorémie reste constante au cours de l'épreuve. Ce dernier point, compte tenu des variations nycthémé-

mérales de la phosphorémie, dépend des conditions techniques comme l'a souligné J.A. LIEVRE (147).

II.-- LA TECHNIQUE DE MESURE décrite par cet auteur et utilisée ici est la suivante :

L'épreuve dure trois heures, entre 9 h. et 12 h. . Le malade est à jeun depuis la veille au soir et il ne prend aucun aliment avant 12 h. La vessie est évacuée à 9 h., par sondage chez la femme, par miction poussée en station debout chez l'homme. Le patient boit ensuite au moins un litre d'eau pure dans l'heure et demie suivante. La prise de sang est faite à un moment quelconque entre 9 h. et 12.h.. A 12 h., nouveau recueil des urines, de la même manière qu'à 9 h. On note le volume urinaire et on dose le phosphore dans le sang et l'urine.

Dans ces conditions, en étudiant 37 sujets et en pratiquant un dosage de la phosphorémie au début et à la fin de l'épreuve, J.A. LIEVRE (147) a montré que les variations de phosphorémie étaient au maximum de 4 mg/oo, en moyenne de 1,3 mg/oo et que ces écarts n'empêchent pas de considérer la phosphorémie comme constante au cours de l'épreuve.

Remarquons que ces variations pourraient être encore réduites à condition de diminuer la durée de l'épreuve mais ceci introduirait une cause d'erreur importante en ce qui concerne les prélèvements urinaires (147).

Cette même erreur s'observe parfois avec l'épreuve sur 3 heures mais peut être en partie contrôlée si l'on prend soin de pratiquer systématiquement de façon concomitante une clearance à la créatinine et si l'on élimine tous les résultats pour lesquels la clearance à la créatinine est supérieure à la normale

(prélèvement sur plus de trois heures). Cette façon de faire n'est cependant pas encore parfaite puisqu'elle laisse subsister une partie des erreurs par défaut (prélèvements sur moins de trois heures) et les erreurs par excès chez des sujets insuffisants rénaux ; elle permet par ailleurs, nous le reverrons, de calculer les différents index de l'excrétion phosphorée et d'apprécier la valeur des clearances phosphorées en fonction de l'état rénal. Enfin il reste à souligner la nécessité d'obtenir un volume de diurèse supérieur à 270 ml pour 3 heures (soit $>$ à 1,5 cc/mn) condition nécessaire pour que la formule de Van Slyke soit valable.

III.- RESULTAT CHEZ LES SUJETS NORMAUX

En 1960, J.A. LIEVRE (147) sur 100 sujets normaux trouve une valeur moyenne de 8,7 avec un écart type de 3,6 et des chiffres extrêmes de 3,7 et 19,6 : 91 p. 100 des résultats se situant entre 4 et 14. Ces chiffres sont très peu supérieurs à ceux obtenus par LICHTWITZ en 1957 (7 ± 4) et très peu inférieurs à ceux de KYLE en 1958 ($10,8 \pm 2,7$) (cités par J.A. LIEVRE -147)

Les valeurs trouvées pour un même individu, chez lequel on répète l'épreuve à quelques jours d'intervalle, sont relativement constantes bien que non identiques (147)

IV.- INTERET

A l'encontre de la pathologie de la voie d'excrétion intestinale du phosphore qui, si elle existe n'a pas encore été décrite, la pathologie de l'excrétion urinaire du phosphore recouvre un certain nombre de maladies des parathyroïdes, du rein,

et peut-être de l'os.Or, la phosphaturie influencée par d'assez nombreuses variables (régime alimentaire (92), âge (53), rythme circadien (172) si l'on ne prélève pas les urines de 24 heures, activité musculaire (rapporté par CHAPUY-24), pertes urinaires chez un malade négligent), fournit des résultats souvent peu interprétables.

Au contraire, la clearance du phosphore, par ses conditions strictes de mesure, permet de pallier ces inconvénients et de se faire une idée approchée de l'élimination urinaire du phosphore. Elle représente ainsi une épreuve biologique importante en rhumatologie.

LES DIFFERENTES MESURES

=====

PERMETTANT D'APPRECIER L'EXCRETION PHOSPHOREE

=====

I.- LE RAPPORT CLEARANCE DU PHOSPHORE SUR CLEARANCE A LA CREA-

$$\text{TININE} : \frac{Cl_p}{Cl_{cr}}$$

Il a l'avantage de ne tenir compte que des concentrations de phosphore et de créatinine dans le sang et dans l'urine. Il élimine ainsi le facteur "volume urinaire", source fréquente d'erreur, et corrige les variations liées à l'insuffisance glomérulaire.

II.- LE TAUX DE REABSORPTION PHOSPHOREE : TRP.

Il exprime en pourcentage la quantité de phosphore réabsorbé et ne présente pas d'intérêt supplémentaire.

$$TRP = 1 - \frac{Cl_p}{Cl_{cr}} \times 100$$

III.- L'INDEX D'EXCRETION PHOSPHOREE = INDEX DE NORDIN ou PEI

Les modifications du taux de la phosphorémie entraînent des variations allant dans le même sens, de la clearance phos-

phorée. C'est pourquoi NORDIN a proposé de calculer l'écart qui, pour une phosphorémie donnée, sépare le rapport clearance du phosphore sur clearance à la créatinine, du rapport théorique retrouvé sur la droite de corrélation définie par l'équation de LAMBERT :

$$\frac{Cl_p}{Cl_{cr}} - \left[(0,055 \frac{P}{10}) - 0,07 \right] = 0$$

p : étant exprimé en mg/litre.

Les résultats normaux sont compris entre -0,09 et +0,09.

IV.- L'EXCRETION PHOSPHOREE ou PE

Cette mesure exprime l'excrétion du phosphore en mg par rapport au litre de filtrat glomérulaire.

$$PE = \frac{Cl_p}{Cl_{cr}} \times P \quad \text{soit} \quad PE = \left[\frac{P_u Y}{P} \times \frac{C_r}{C_{ru} V} \right] \times P$$

$$\text{soit } PE = \frac{P_u \times C_r}{C_{ru}}$$

Elle a théoriquement la même valeur que le rapport $\frac{Cl_p}{Cl_{cr}}$

V.- LE SEUIL PHOSPHORE RENAL (112)

Sa mesure est relativement complexe puisqu'elle nécessite

une perfusion de phosphate de sodium créant une augmentation linéaire du phosphore plasmatique et des recueils nombreux de sang et d'urine:

à l'aide de ces échantillons on calcule la courbe $P_u = f(P)$, Cette ligne lorsqu'elle est prolongée vers le bas coupe l'abscisse P en un point définissant le seuil phosphoré rénal.

L'intérêt pratique de cette mesure nous semble limité.

VI.- LE RAPPORT P_u/P

Lorsque l'on ne dispose pas de clearances, l'excrétion phosphorée peut être appréciée de façon grossière par ce rapport.

Il a l'inconvénient de dépendre du volume urinaire. De toute façon, les deux termes de ce rapport doivent être des moyennes établies dans des conditions relativement stables d'ingestion phosphorée

LES FACTEURS PHYSIOLOGIQUES DE VARIATION

1.- L'APPORT PHOSPHORE

Lorsque les ingestas phosphorés augmentent, la clearance du phosphore fait de même : HALDEN (92) pratiquant des clearances du phosphore à différents moments du nycthémère sur cinq sujets normaux soumis à la prise orale de phosphore (3,1 g de phosphore par jour en trois prises) pendant trois jours, trouve une majoration d'environ 100 %. Ces résultats confirment ceux de CRAWFORD (48) et de PRONOVE (193); ils ne sont pas dus à l'action de l'hormone parathyroïdienne car, comme le montrent aussi les chiffres fournis par FAIRHURST (71), l'amplitude de la réponse est identique chez les malades hypoparathyroïdiens (92) et hyperparathyroïdiens (193). Le phénomène s'accompagne d'une phosphorémie qui reste inchangée (92) ou n'augmente que de façon relativement peu importante et non proportionnelle au phosphore ingéré (48).

Dans le sens inverse, l'action des gels d'alumine utilisés en gastro-entérologie est particulièrement intéressante car ces substances peuvent empêcher l'absorption intestinale du phosphore (45, 157) en formant avec lui des sels insolubles. Leur administration provoque la survenue rapide d'une baisse importante de la phosphaturie, tandis que la phosphorémie atteint, mais de façon retardée, lente et progressive, des valeurs très basses (157). Ici encore, la parathormone ne joue aucun rôle, non plus que la sensibilité du tube rénal à son action, puisque

LOTZ (157) provoque le même phénomène chez deux hypoparathyroïdismes et un pseudohypoparathyroïdisme.

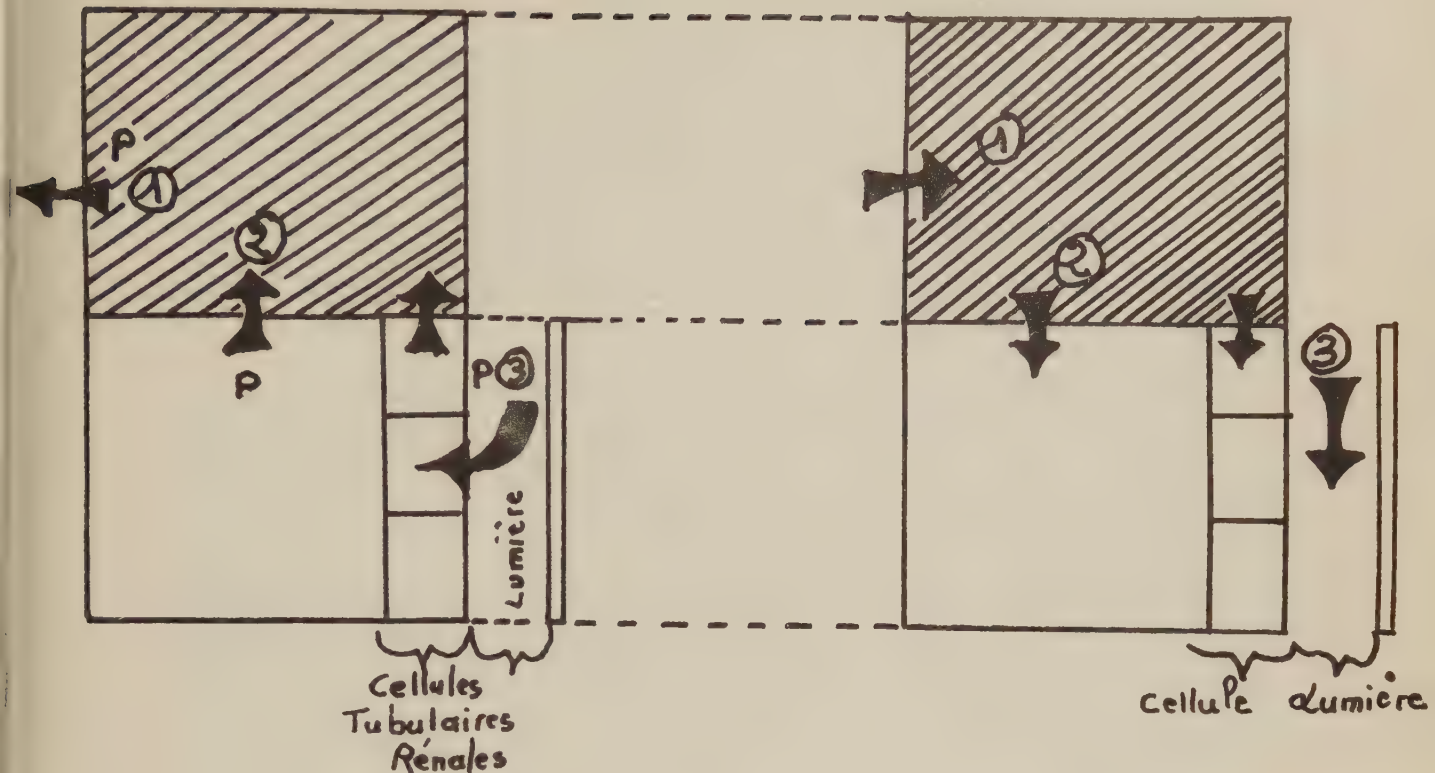
La cause de ces variations dans la réabsorption phosphorée tubulaire n'est pas connue. Si l'on sait que la clercance du phosphore peut être influencée par le taux de la phosphorémie, comme le montre l'équation de NORDIN (182) :

$$\frac{Cl_p}{Cl_{cr}} - \left[\left(0,055 \frac{P \text{ mg/l}}{10} \right) - 0,07 \right] = 0$$

la faible modification du phosphore sanguin ne peut suffire par elle-même à expliquer les changements rapides et profonds de l'excrétion phosphorée. Par ailleurs, les études de SYMONDS (226) (hypophosphorémie induite par colonne échangeuses d'ions chez les chèvres) montrent qu'en réponse à une déplétion, même discrète, du phosphore plasmatique se produit un appel très rapide de phosphore provenant probablement du secteur intracellulaire et/ou d'origine intestinale (en l'occurrence, si l'on considère l'action des gels d'alumine, cette dernière source se trouve bien entendu supprimée) ; on peut supposer que lors d'une tendance à l'hyperphosphorémie se produit le phénomène inverse. Dans ces conditions, la stabilité "relative" du phosphore sanguin par rapport aux ingestas serait due au passage du phosphore d'un secteur intra ou extracellulaire à l'autre, couplé à la diminution ou à l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du phosphore, cette dernière se trouvant peut-être sous la dépendance de la concentration phosphorée des cellules tubulaires rénales (75, 92) (voir schéma page suivante). En somme, l'on constate que cette hypothèse rejoint celle évoquée quant au mécanisme d'action de la parathormone. Celle-ci agirait en effet au niveau du passage du phosphore à travers la membrane cellu-

DEPLETION PHOSPHORÉE

REPLETION PHOSPHORÉE



 Secteur extra-cellulaire

 Secteur intra-cellulaire

- ① - sortie ou entrée de P (phosphore) dans le secteur extra-cellul.
- ② - sortie ou entrée de P - - - - - intra-cellul.
- ③ - réabsorption ou non réabsorption du phosphore par le tube rénal. On voit qu'une réplétion phosphorée entraîne une diminution de la réabsorption urinaire du phosphore (équation de Nordin) mais que toute substance agissant directement au niveau ② entraîne à la fois une diminution de la phosphorémie et une diminution de la réabsorption tubulaire perturbant alors la relation habituelle entre phosphorémie et clearance du phosphore . Raisonnement inverse pour la déplétion.

laire (75, 185). De là à supposer l'existence d'un type de contrôle hormonal encore inconnu sensible à de petites modifications du phosphore sérique (92) et agissant sur les échanges phosphorés entre les deux secteurs (intra et extracellulaire), il existe un pas qu'il serait sans doute prématuré de franchir.

Tout ceci est encore compliqué par le problème d'une éventuelle sécrétion phosphorée par le tube rénal :

Dans le but de démontrer ou d'infirmer son existence, divers protocoles expérimentaux ont été utilisés dont le point commun consiste en un apport massif sous forme de perfusion de solutions phosphorées, administrées de telle manière que la phosphorémie soit linéairement croissante. Malheureusement, les résultats obtenus par cette méthode sont variables selon les auteurs.

WEBSTER (235) sur des sujets normaux ou porteurs d'affections diverses trouve, à partir d'un certain taux de phosphorémie, un rapport clearance du phosphore sur clearance de l'inuline supérieur à 1 ; LAFFERT (125) sur une ostéomalacie vitamino D résistante obtient le même résultat et de même SCRIVER (214) ainsi que BARBOUR (14) sur deux cas semblables (ce dernier auteur ajoutant au phosphore l'effet d'une perfusion glucosée). Signalons enfin, que WILSON (236), par administration orale de phosphore chez des malades avec ostéomalacie vitamino D résistante, observa une phosphaturie égale ou supérieure au taux de phosphore contenu dans le filtrat glomérulaire. Néanmoins, deux ans auparavant ses résultats étaient inverses sur un syndrome de Fanconi adulte. A l'encontre des résultats précédents se trouvent ceux de GERSHBERG (83) qui, sur mille clearances du phosphore pratiquées sur divers malades, n'obtient qu'une seule fois

une excrétion phosphorée supérieure au phosphore filtré par le glomérule et ceci par injection intra-veineuse d'extrait parathyroïdien chez un cirrhotique ; l'expérience ne comportait cependant pas de perfusion phosphorée et différait ainsi fortement des précédentes.

L'existence éventuelle d'une sécrétion tubulaire du phosphore pourrait cependant rendre compte, en partie des difficultés qu'éprouvent la majorité des auteurs pour obtenir un TmP stable et bien défini, non seulement d'un sujet à l'autre, mais aussi d'un jour à l'autre chez un même sujet (170) et parfois au cours d'une même expérience chez un même sujet (228). Certes, une explication est fournie par différents travaux (HARRISSON (96) et HELLMAN (100) sur le chien, LONGSON (155) chez l'homme) montrant que le phosphore réabsorbé et le Tm P varient en fonction directe de la filtration glomérulaire ; certains (126, 155) observent même une réabsorption croissante pour des phosphorémies situées bien au-delà des taux nécessaires pour atteindre le Tm P habituel, fait, que HARRISSON (96), LONGSON (155), HELLMAN (100) attribuent à l'augmentation parallèle de la filtration glomérulaire. Cette dernière augmentation serait due, pour ces auteurs, à la mise en activité d'un certain nombre de néphrons inactifs ou faiblement actifs à l'état normal. Ainsi, pour une filtration glomérulaire constante et donnée correspond pour ANDERSON (5) un Tm P bien défini et égal chez différents individus tel que : $Tm P = 0,05 \times F.G. - 1,4$. Néanmoins, tous ces résultats sont infirmés par AYER (12) (chez le chien) qui trouve un Tm P constant et indépendant du taux de filtration glomérulaire et par WEBSTER (235) (chez l'homme) pour lequel lorsque la phosphorémie augmente se produit une diminution de la réabsorption phosphorée non expliquée par une rela-

tion significative entre clearance de l'inuline et taux de réabsorption phosphorée.

Ces derniers travaux nous amènent à parler de l'expérimentation animale où l'on retrouve le même désaccord quant à l'existence d'une sécrétion phosphorée, non tant chez le poulet (135), certains poissons (222), la grenouille (rapporté par RASSMUSSEN (194) l'alligator (103) chez lesquels la sécrétion phosphorée par le rein est démontrée, que les mammifères. Utilisant vingt cinq chiens anesthésiés chez lesquels il fait varier la phosphorémie de la normale à 20 μ M/ml tout en injectant diverses substances susceptibles d'augmenter l'excrétion phosphorée, HANDLER (94) s'avoue incapable d'obtenir une sécrétion phosphorée. Même résultat pour HOGBAN (110), MALVIN (163), quant à lui, utilise chez le chien la technique du "stop-flow" et montre à la fois l'existence d'une réabsorption tubulaire proximale et l'absence de sécrétion. Par contre, injectant du phosphore et de la créatinine dans l'une des artères rénales de chiens anesthésiés, CARRASQUER (32) trouve un rapport $\frac{\Delta E}{I}$ (fraction de la substance injectée retrouvée dans l'urine^I durant un circulation intrarénale) plus important pour le phosphore que pour la créatinine ; ce phénomène ne s'observe cependant que lorsque la phosphorémie a préalablement été amenée à un niveau suffisant (>2,5 mM/litre). Toujours sur la même espèce animale, DAVIES (52) couple la technique du "stop-flow" à l'injection de phosphore radio-actif dans l'artère rénale et obtient un pic de radioactivité au niveau du néphron distal dans six cas sur huit (les deux cas négatifs restent inexpliqués). Enfin NICHOLSON (181) inflige au chien des lésions tubulaires rénales localisées, au moyen de diverses substances chimiques ; il montre ainsi qu'une altération du premier tube proximal provoque une augmentation marquée de l'excrétion phosphorée et que celle du tube distal en-

traîne l'effet inverse. L'expérience a d'autant plus de valeur que son auteur retrouve par la même occasion des faits actuellement bien établis tels que réabsorption du glucose et du potassium dans le tube proximal, sécrétion du potassium dans le tube distal. Néanmoins, en ce qui concerne le rat, les études pourtant précises de micro-ponctions tubulaires n'ont pas fourni d'arguments en faveur d'une sécrétion (225).

Le problème de la sécrétion tubulaire du phosphore reste ainsi controversé : de nombreux facteurs, tels qu'administration de P.A.H., de glucose, durée et horaire de l'expérience, délai entre la prise de l'échantillon sanguin et recueil urinaire correspondant, quantité de phosphore perfusé et taux de phosphorémie atteint, régime alimentaire, anxiété et émotion du sujet, anesthésie (rapporté par FOULKS (75), peuvent en effet influencer le résultat des épreuves de perfusion phosphorée. Il nous semble cependant que les remarques suivantes peuvent être faites : - les résultats très discordants obtenus par la méthode des clearances témoignent vraisemblablement de phénomènes plus complexes qu'une simple filtration-réabsorption.

- mais les difficultés techniques de cette méthode font que les seuls données ayant valeur de preuve sont fournies par les méthodes directes. Malheureusement, celles-ci, trop peu nombreuses, n'offrent actuellement que des résultats contradictoires qui laissent la question en suspens.

Dans ces conditions, toute pierre apporté à l'édifice pouvant se révéler utile, nous signalerons que l'un de nos malades M. JAC ..., 71 ans, atteint d'un syndrome de Fanconi, a présen-

té par deux fois (clearances du phosphore avant et après perfusion de calcium : 22 mg/kg de 21 heures à 23 heures) sous régime à 2,5 g /24 h de phosphore , un rapport clearance du phosphore sur clearance à la créatinine supérieur à 1 ($\frac{82}{52,5}$ et $\frac{86}{64}$)

Quoiqu'il en soit du problème de la sécrétion phosphorée, il n'en reste pas moins que la clearance du phosphore est capable d'être modifiée par de nombreux facteurs au premier rang des quels se trouve, nous l'avons vu, l'apport phosphoré.

Cette dépendance de la clearance phosphorée vis-à-vis des ingestats nous semble expliquer les résultats "aberrants" obtenus lorsque l'on cherche à la calculer à partir du bilan phosphocalcique statique des vingt-quatre heures. Le tableau de la page suivante, réalisé à partir de 14 malades hospitalisés , objective ce fait . Il montre que, dans l'ensemble, les clearances de 24 heures sont plus élevées que les clearances sur 3 heures (souvent beaucoup plus) et qu'elles tendent à se rapprocher des clearances sur 3 heures au fur et à mesure que le débit urinaire diminue. Ceci est dû à l'apport phosphoré plus important (régime standard de l'Assistance Publique pour les clearances de 24 heures et malades à jeun depuis la veille au soir pour les clearances de 3 heures) que corrigent les débits insuffisants et les pertes urinaires des malades qui ne peuvent être surveillés vingt-quatre heures sur vingt-quatre. Du point de vue pratique, tout ceci implique qu'une clearance du phosphore n'a de valeur que chez un malade à jeun depuis la veille au soir et ayant reçu dans la période précédente un régime équilibré en phosphore, c'est-à-dire environ 800 mg/ jour.

CAS	Clearance à la Créatinine	Clearance du P. sur 3 heures	Débit sur 24 h en ml/mn.	Clearance du P. sur 24.h.
1	100	12	0,9 1,2	30 40
2	84	10	0,76 1,3	18 12
3	72	9	0,62 0,62 1,5	8,2 6 6,8
4	125	10	1,4 1 1,3	20 26 18
5	70	4	0,83 0,59 0,69	9,2 9,4 9,2
6	104	7	0,48 0,38	11 8
7	117	6	0,34 0,34	10,5 8,2
8	80	6	0,45 0,45	14,7 11,9
9	120	8	1,2 0,60 1	14,9 13,6 18
10	91	9	0,30 0,40 0,34	8,7 9 0,12
11	110	13	1,7 1,6	22 19,2
12	100	4	0,97	17
13	90	9	1,6 0,8 1,3	18 11,6 20
14	37	6	1,2 0,75 0,8	12,4 5,4 8

2.- L'AGE

Bien que leurs chiffres diffèrent quelque peu selon les techniques utilisées, tous les auteurs s'accordent pour trouver une clearance du phosphore basse chez le nouveau-né :

DEAN (53)	0,18 à 6,64 ml/mn/1,73 m ²
RICHMOND (200) 1951	5,37 ml/mn/1,73 m ²
DUNDON (62) 1968	7 ml/mn/m ²

Elle augmente ensuite assez rapidement avec l'âge :

DEAN (53)	13 ml/mn/ 1,73 m ² à 6 mois
RICHMOND (200)	Les chiffres rejoignent ceux des adultes vers la 3e et la 12e semaine
DUNDON (62)	19 ml/mn/m ² à la fin de la 1ère semaine

Cependant aucune courbe en fonction de l'âge, comme celle que GREENBERG (87) a établie pour la phosphorémie, n'a été réalisée pour la clearance du phosphore ; on peut penser que, le cap néo-natal passé, la clearance suit une courbe épousant les variations de la phosphorémie sauf chez le vieillard chez lequel l'incidence de l'insuffisance rénale devient plus importante. Quoiqu'il en soit, les basses clearances du nouveau-né peuvent s'expliquer par l'état particulier des reins à ce stade

de la vie (dans les premiers mois, le taux de filtration glomérulaire est de 30 à 50 % inférieur à celui de l'adulte (188) mais DUNDON (52) en fait la conséquence d'un hypoparathyroïdisme fonctionnel.

3.- LE RYTHME CIRCADIEN

Chez un même sujet, la clearance du phosphore est variable d'un moment à l'autre de la journée : elle augmente progressivement en période diurne pour rediminuer pendant la nuit. Cette variation circadienne présente une importante amplitude puisque DEAN (53) obtient des chiffres allant de 6 le matin à 20 dans la soirée. Comme le montrent les phosphorémies et les phosphaturies circadiennes fournies par MINTZ (172), elle est due à des modifications allant dans le même sens, mais de grandeurs différentes, de l'une et l'autre de ces deux "constantes" biologiques.

4.- L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

L'administration de chlorure d'ammonium au chien diminue le taux de réabsorption tubulaire du phosphore de façon proportionnelle à la sévérité de l'acidose et à sa durée. De plus, alors même que les constantes biologiques (réserve alcaline et pH) ont retrouvé leur valeurs normales, l'excrétion du phosphore reste élevée et ceci pendant plusieurs jours (97). SARTORIUS (211) confirme ces résultats sur l'homme chez lequel l'augmentation d'excrétion phosphorée présente une inertie de 24 heures par rapport à la prise orale du chlorure d'ammonium. D'un point de vue finaliste, on peut penser avec CUISENIER-GLEIZES (49) que l'action phosphaturiante du ClNH_4 représente un élément important de défense contre l'acidose puisqu'elle favorise l'excré-

tion des ions H^+ sous forme d'acidité titrable (211). Cette fuite urinaire du phosphore est sans doute due à une action directe du $ClNH_4$ sur le rein : elle est en effet indépendante de toute activité parathyroïdienne puisqu'égalée chez le rat normal et le rat parathyroïdectomisé (50) et non secondaire à des modifications caractérisées du phosphore sanguin, puisque celui-ci n'augmente que faiblement (165) ou même diminue (soit au prorata de la réabsorption phosphorée (97) soit plus faiblement dû fait d'un passage de phosphore cellulaire ou osseux dans le plasma (211). Cependant l'action retardée et surtout prolongée du $ClNH_4$ sur la clearance du phosphore reste de signification imprécise ; une déminéralisation osseuse secondaire à l'acidose pourrait jouer un rôle et expliquer le délai ; en sa faveur se trouve l'augmentation de la calciurie provoquée par l'acidose. En réalité, cette hypercalciurie peut tout aussi bien être dûe à un effet direct de l'acidose sur les cellules tubulaires (132) et l'action prolongée du $ClNH_4$ répondre à une persistance de l'acidose au niveau des cellules tubulaires rénales alors même qu'elle n'est plus perceptible dans le sang (132).

Fait remarquable l'alcalinisation sanguine et urinaire par le bicarbonate de soude augmente aussi la clearance du phosphore (162, 81, sur le chien) contrairement aux données préliminaires de PITTS (190) en 1944. Diverses explications en ont été proposées, plus ou moins satisfaisantes :

- réabsorption compétitive du bicarbonate de soude et du phosphore (162)
- prédominance en cas d'alcalinisation de $PO_4 H^{--}$ sur $PO_4 H^-$ (81) entraînant une plus grande élimination phosphorée (l'ion divalent passerait moins bien la barrière tubulaire que l'ion monovalent) (33).

- enfin, baisse du calcium ionisé sous l'influence de l'alcalose systémique, et réaction parathyroïdienne (rapporté par FULOP (81)).

Chez l'homme, l'action du bicarbonate de soude sur la clearance du phosphore demande encore vérification car si PUSCHETT (rapporté par FULOP (81) trouve une augmentation, MARTIN (165) sur six sujets normaux obtient l'effet inverse.

Le mécanisme d'action de l'acétazolamide sur l'élimination phosphorée présente les mêmes obscurités. Ce diurétique, qui entraîne une acidose sanguine hyperchlorémique et une alcalose urinaire, provoque chez le chien une majoration de l'excrétion phosphorée (81, 162). Ici encore (81) peut-être reprise l'hypothèse d'une perméabilité différente de la membrane cellulaire vis-à-vis du degré d'ionisation du phosphate (33) mais aussi la contreverse quant à l'effet chez l'homme (NADELL rapporté par FULOP (81) - HAZARD (99). Les études récentes (PECHET cité par RASMUSSEN 195) indiquent cependant une similarité entre l'action phosphaturiante de l'acétazolamide et celle de la parathormone : l'acétazolamide sensibiliserait le tube rénal à l'action de cette dernière et augmenterait ainsi la clearance du phosphore. Quoi qu'il en soit, tout ceci nous conduit à envisager l'effet des autres diurétiques.

5.- LES DIURETIQUES

Pour DUARTE (61), le chlorothiazide augmente chez le chien l'excrétion rénale de phosphore ; de même pour les diurétiques mercuriels (22 bis). Par contre, l'acide éthacrinique et le furosémide n'effectent pas la clearance phosphorée (61) ; KUPFER

(123) pourtant, utilise un autre protocole expérimental (injection intra-artérielle rénale) et infirme l'action ci-dessus rapportée du chlorothiazide et des diurétiques mercuriels.

Dans ce chapitre, peuvent se placer aussi les glycosides tonocardiaques qui possèdent une action diurétique mineure et dont KUPFER (123) a montré que leur injection dans l'artère rénale du chien provoquait une élimination phosphorée accrue très nette, maximale en 1 h. 30. Le mécanisme d'action phosphodiurétique de toutes ces substances diurétiques est imparfaitement élucidé ; néanmoins , PICKLEMAN (187) a récemment obtenu sur le chien, par ingestion de benzothiazine pendant neuf mois, un syndrome biologique d'hyperparathyroïdisme (avec hypercalcémie, hypophosphorémie, clearance du phosphore augmentée) lequel était confirmé par l'anatomo-pathologie révélant une hyperplasie parathyroïdienne. Ce travail ayant eu pour point de départ certaines observations de clinique humaine (chez les hypertendus soumis à des médications diurétiques au long cours), il paraît souhaitable de réviser les notions classiques selon lesquelles les salurétiques n'auraient aucune action sur l'élimination des phosphates chez l'homme (99).

6.- LES SUBSTANCES "COMPETITIVES".

Dès 1944, PITTS (190) montre qu'une perfusion de glucose diminue, chez le chien, la réabsorption du phosphore et que l'effet inverse se produit si l'on bloque celle du glucose par la phloridzine ; il en conclut à un phénomène de compétition dans la réabsorption tubulaire de ces deux substances. Plus tard, les expériences de diurèse interrompue (163) et celles de destructions localisées du tube rénal (181), ont confirmé cette idée

en situant sur le même segment du tube proximal la réabsorption du glucose et du phosphore ; d'autres auteurs ont obtenu des résultats similaires sur le même animal (123), sur le rat (49) et chez l'homme (83). Chez ce dernier, lorsque le Tm G est atteint la réabsorption phosphorée descend à un taux de 50 à 70 %, soit une diminution de 20 % par rapport à la valeur initiale (83) ; inversement, l'administration de parathormone élève le rapport Tm G/taux de filtration glomérulaire (93) en diminuant la réabsorption phosphorée. C'est encore pour la même raison que le P.A.H., secrété par le tube proximal dans la même région que le phosphore (191) augmente la clearance du phosphore (rapporté par WEBSTER -235) ainsi que les perfusions d'acides aminés tels que glycine et lysine (rapporté par CUISENIER-GLEIZES -49).

7.- LES HORMONES

Un certain nombre d'hormones sont connues qui font varier la clearance du phosphore ; d'autres, par contre, la modifient sans doute mais n'ont pas été étudiées en tant que telles : l'insuline, le glucagon, l'adrénaline et la noradrénaline font parties de ces dernières.

a.- L'insuline

L'administration de 0,25 U/kg d'insuline à un lapin entraîne une baisse de la phosphorémie (180). Celle-ci serait due à une entrée de phosphore dans le milieu intra-cellulaire, notamment sous forme d'A.T.P., de phosphocréatine et d'hexose monophosphate (démonstration de SACHS (207) sur le diaphragme de rat), et dans ces conditions devrait, s'il était prouvé que la réabsorption phosphorée est gouvernée par le taux de phosphore des cellules rénales, aboutir à une augmentation de la clearance du phosphore.

b.- Adrénaline et Noradrénaline

Ont la même action qualitative que l'insuline sur la phosphorémie du lapin et de l'homme (180) ainsi que celle du chien (219). Les effets hyperglycémique et hypophosphorémique de ces substances peuvent s'expliquer pour SHIM (219) par l'action glycogénolytique et par l'augmentation de l'utilisation du phosphore dans les processus de phosphorylation ; NATELSON (180) évoque plutôt une hypophosphorémie secondaire à une sécrétion réactionnelle d'insuline ce qui, à vrai dire, n'apparaît pas à l'évidence sur les courbes comparées de glycémie et de phosphorémie établies par le même auteur et par PINCUS (189) en 1951, après injection d'épinéphrine au lapin. Ainsi l'inconnu dans lequel reste le mécanisme d'action de l'hypophosphorémie provoquée par ces hormones ne permet pas de prévoir dans quel sens se fait la variation éventuelle de la clearance du phosphore sous leur influence.

c.- Cette constatation vaut également pour le glucagon qui entraîne une hyperglycémie et une hypophosphorémie chez le lapin (180).

d.- Cortisone et Hydrocortisone

La cortisone provoque chez le rat une augmentation très nette de la phosphaturie sans modification de la phosphorémie : action indépendante d'une réaction parathyroïdienne puisqu'elle s'obtient aussi bien chez le rat parathyroïdectomisé (130). Chez le chien, ROBERTS (202) observe, sous cortisone, une diminution de la capacité de réabsorption tubulaire du phosphore. Cependant chez l'homme, les données obtenues sont moins franches : certes, l'administration de 75 à 200 mg de cortisone pendant deux jours, entraîne dans cinq ~~des~~ six cas d'ANDERSON (4) une diminution

du phosphore plasmatique et du Tm P, mais les résultats de MILLS (170) (mesures précédées de 250 mg de cortisone per os ou 100mg de cortisol intra-veineux), s'ils vont aussi dans le sens d'une diminution du Tm P, le font de façon très inconstante. De plus, cet auteur montre que dans les conditions physiologiques, c'est-à-dire en l'absence de perfusion phosphorée, la relation habituelle entre l'excrétion phosphorée et la concentration plasmatique du phosphore n'est pas perturbée par ces corticoïdes. Signalons, enfin, que deux de nos cas : ostéoporose corticothérapique et hypercorticisme endogène présentent une hypophosphorémie marquée accompagnée d'un index de NORDIN à 1, fait qui semble témoigner d'un déficit de l'absorption phosphorée sans troubles majeurs de l'excrétion (voir Chapitre : ostéoporomalacie d'absorption).

e.- La somathormone

Les travaux la concernant concordent tous (82, 17,42). Elle augmente, chez l'homme, la réabsorption tubulaire du phosphore et la phosphorémie. Son action est spécifique : on l'observe encore après ablation des parathyroïdes chez le chien et elle ne diminue pas la sensibilité du tube rénal à la parathormone (42). Elle agit au niveau du tube proximal et se révèle ainsi sans effet sur un diabète phospho-glucosaminé contrôlé par l'histologie (42).

f.- Les Oestrogènes

La prise de 1 mg de stilboestrol par jour pendant deux à trois semaines conduit à une baisse du TmP et cette baisse de la réabsorption phosphorée entraîne une hypophosphorémie (179). Contraires sont les résultats de YOUNG (243) qui, avec un lot d'ostéoporoses post-ménopausiques, pratique des balances phos-

phorées et montre que 0, 1 mg à 0,2 mg d'éthinyl-oestradiol par jour provoquent une diminution de la phosphorémie et ainsi de la phosphaturie. Ces dernières données s'accordent bien avec les résultats des balances calciques trouvées par cet auteur et avec ce qu'on pense être le mécanisme d'action des oestrogènes, freinateurs de l'ostéolyse (74 bis, 117). Ainsi, les ostrogènes n'auraient par eux-mêmes aucune action sur l'excrétion phosphorée et ne feraient baisser la clearance phosphorée que sous l'effet de la chute de la phosphorémie.

g.- la parathormone

Injecté en intra-veineux à raison de 80 à 100 U. Collip l'extrait parathyroïdien multiplie la clearance du phosphore par 2 à 3 et son action est pratiquement immédiate (115). A la même dose et par la même voie que précédemment, l'extrait diminue le TmP d'environ 12 % par rapport à la valeur initiale de celui-ci (115). Par voie sous-cutanée et à doses répétées, HIATT (105) obtient une action qualitativement similaire sur le TmP. Ces résultats confirment les données de l'expérimentation animale classique (96) et sont vérifiées par des techniques plus directes utilisant l'injection d'extraits purifiés dans l'artère rénale du chien : LAVENHER (129) provoque ainsi une phosphaturie unilatérale du côté injecté tandis que la filtration glomérulaire n'est pas modifiée. Cependant, si l'effet phosphaturique de la parathormone est bien démontré, son mode et son mécanisme d'action le sont beaucoup moins. Les expériences de destruction localisées du tube rénal chez le chien ont montré à NICHOLSON (181) que l'hormone agit au niveau du tube distal et qu'elle stimule la sécrétion du phosphore. D'autres auteurs (rapporté par PECHET (185) n'en sont pas convaincus et pensent à l'inverse qu'elle diminue la réabsorption. Quant au mécanisme d'action (35, 27) il

semble consister en une activation du système adényl-cyclase situé au niveau de la membrane cellulaire et électivement sensible à l'influence de la parathormone lorsqu'il siège dans les cellules cibles ; ce système enzymatique catalyserait alors la transformation de l'adénosine triphosphate en adénosine monophosphate cyclique lequel nucléotide conduirait à une modification de la perméabilité cellulaire vis-à-vis du phosphore (TWEEDY et DEVERDIER rapportés par EISEMBERG -66). La teneur en phosphore des cellules tubulaires gouvernerait alors la réabsorption de cet ion (75, 92). Un tel schéma implique (35) que le lieu d'action de la parathormone se trouve être, non pas les mitochondries comme auraient pu le faire penser les expériences de SAKLIS (209) mais bien la membrane cellulaire. Il explique (198)(35) :

- que l'A.T.P. cyclique entraîne des modifications qualitatives similaires à celles de la parathormone sur le taux sanguin et urinaire du phosphore et du calcium.
- que l'administration de l'hormone provoque une augmentation rapide de l'excrétion urinaire de l'A.M.P. cyclique précédant son effet phosphaturiant.

Terminons enfin ce paragraphe consacré à la parathormone en signalant que celle-ci possède une action importante sur le métabolisme phosphoré, inversement le phosphore ne joue aucun rôle direct dans la sécrétion de l'hormone (194).

h.- La Calcitonine

Chez le rat (108), la vache (32 bis) comme chez l'homme (36), elle entraîne une hypophosphorémie indépendante de toute intervention parathyroïdienne et due à une diminution du catabolisme osseux (169, 159) et peut-être une augmentation de l'anabolisme (74, 166). Le même effet phosphodiurétique se pro-

duit chez le rat, mais il reste transitoire (196). Pour PECHET (185), au contraire, on assiste à une chute de l'élimination urinaire du phosphore et le rapport calcium sur magnésium jouerait un rôle important dans la réponse rénale à la calcitonine, quoi qu'il en soit, quant au métabolisme phosphoré le rat ne saurait être assimilé à l'homme, et pour ARDAILLOU (7), se produit chez celui-ci sous l'influence de la calcitonine une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates. Le phénomène est indépendant à la fois de l'action de l'hormone sur le tissu osseux et d'une quelconque inter-action avec la parathormone (8).

Dans ces conditions, l'hormone devrait provoquer une augmentation de la **clearance** du phosphore. Signalons cependant que chez l'une de nos malades, métastases osseuses d'un cancer du sein avec hypercalciurie, le rapport clearance du phosphore sur clearance à la créatinine est passé de 59 % à 31 % après calcitonine (les parathyroïdes sont mises hors de cause puisque la calcémie se trouvait située entre 130 et 150) et l'index de NORBIN de +0,52 à +0,13.

i.- Hormone thyroïdienne

Administrée à des chiens en intra-veineuse, la triodothyronine provoque une diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore et la réponse est qualitativement similaire chez ces animaux lorsqu'ils sont parathyroïdectomisés (19). Pour MINTZ (172), l'hormone thyroïdienne est nécessaire à l'expression d'un rythme phosphaturique circadien normal du tube rénal et influence son amplitude. Enfin elle augmente la phosphorémie, inhibe franchement l'hypophosphorémie de la calcitonine et de façon "presque significative" celle de la parathormone (168) ; ce fait s'explique sans doute par l'augmentation du métabolisme osseux

portant préférentiellement sur le catabolisme (rapporté par MILHAUD (168)). L'hyperphosphorémie s'ajoute donc à l'action proprement rénale pour entraîner une clearance phosphorée élevée. Il est cependant possible que chez l'homme intact, cet effet soit masqué par un hypoparathyroïdisme secondaire à l'augmentation du calcium ionisé.

j.- La Vitamine D

Son action sur le tube rénal n'est pas définie de façon certaine. En 1941, HARRISSON (96) montre que la vitamine D entraîne chez le jeune chien rachitique une augmentation marquée du TmP et du phosphore sérique et que cette action est nettement moins importante chez l'animal adulte normal. Ces animaux ne sont cependant pas parathyroïdectomisés et le phénomène constaté n'est probablement pas spécifique de la vitamine D ; en effet, la clearance phosphorée élevée du rachitisme ne provient pas du déficit en vitamine D par lui-même mais d'un hyperparathyroïdisme réactionnel à hypocalcémie engendrée par ce déficit la meilleure preuve en est qu'une recharge calcique ne comportant pas de vitamine D ramène rapidement la clearance du phosphore à la normale (88, 78).

CRAXFORD (47) administre des doses de 100, 10.000 et 100.000 Unités de vitamine D à des rats parathyroïdectomisés et constate un pourcentage de réabsorption tubulaire du phosphore (par rapport au phosphore filtré) qui va en diminuant au fur et à mesure de l'augmentation des doses. Dans le sens contraire, vont les travaux de RUPP (206) qui, chez l'homme, administre simultanément du phosphore et de la vitamine D en intra-veineux et conclut à une action nettement opposée de l'hormone parathyroïdienne et de la vitamine D sur la réabsorption tubulaire du

phosphore. Pour HARRISSON (95) la vitamine D favoriserait la réabsorption tubulaire à petite dose et la diminuerait à doses importantes.

Peut jouer aussi son rôle sur la clearance phosphorée, la phosphorémie que la vitamine D tend à accroître par son action intestinale favorisant la réabsorption phosphorée (213) et par son action osseuse de destruction des fibrilles collagènes et de dissolution du cristal osseux (185).

Ces incertitudes concernant l'action rénale de la vitamine D se retrouvent aussi quant à son action permissive vis-à-vis de la parathormone sur le rein comme en témoignent les opinions divergentes de JONXIS (116) et d'ARNAUD (9). Il semble cependant bien, d'après RASSMUSSEN (197), que contrairement à l'action sur le tube digestif et l'os, l'action de la parathormone sur le rein soit indépendante de la vitamine D.

9. LES IONS

a.- Calcium

Injecté à des sujets normaux (106) le calcium provoque une augmentation rapide du phosphore sérique, (augmentation qui pourrait représenter pour HIATT (106) la mobilisation du stock intra-cellulaire), accompagnée d'une élévation de la phosphaturie ; cependant cette dernière ne tarde pas à chuter lors de l'arrêt de la perfusion calcique si bien que, calculée sur les vingt-quatre heures, la phosphaturie baisse de façon nette.

Ce résultat pourrait s'expliquer par une freination de la sécrétion parathyroïdienne ainsi qu'en témoigne une perfusion

de calcium faite à des sujets présentant une hypoparathyroïdisme post-chirurgical non traité (65) et qui permet d'obtenir une diminution de la phosphorémie et une augmentation de la clearance du phosphore.

Néanmoins, on peut tout aussi bien invoquer, dans ce dernier cas, l'intervention de la calcitonine. En définitive, l'argument majeur revient à la perfusion calcique directe dans une artère rénale et qui provoque du même côté une augmentation du pourcentage de réabsorption du phosphore (128).

b. Magnésium

Son action sur le phosphoré sérique dépend des proportions relatives de phosphore et de calcium du régime alimentaire: effet nul ou tendance à la diminution (39). La phosphaturie est directement dépendante du magnésium qui la diminue chez le rat normal comme chez le rat parathyroïdectomisé (39). La clearance du phosphore serait ainsi diminuée par le magnésium et ce dernier a pu être utilisé pour la prévention de certaines lithiases urinaires (174). Cependant les expériences de déplétion en magnésium chez l'homme (220) n'ont montré aucune variation notable des taux de phosphore sanguin et urinaire. Ces données demandent confirmation car certains faits laissent penser que l'action du magnésium sur le métabolisme phosphoré n'est pas nulle, peut-être par l'intervention de la parathormone. Au niveau des mitochondries, l'absence de magnésium supprime l'action de la parathormone sur les transferts phosphorés (208) et d'après RASSMUSSEN (197) l'environnement jouerait un grand rôle vis-à-vis de l'action de l'hormone parathyroïdienne sur le tube rénal.

c.- Potassium.

La déplétion potassique n'interfère pas de façon significative avec la réabsorption tubulaire du phosphore comme l'a montré MORRISSON (176) en 1960. Une confirmation de ces expériences est néanmoins souhaitable puisqu'elles se sont déroulées à partir d'un matériel restreint (deux chiens) et qu'elles sont basées sur la détermination d'un TmP.

Chez l'homme (10 bis) ANDERSON pense que chez certains sujets ayant une hypokaliémie (associée ou non à une alcalose métabolique) il peut être constaté une hypophosphorémie qui serait liée à une augmentation de l'excrétion urinaire phosphorée.

FACTEURS DE VARIATIONS EN PATHOLOGIE

=====

1.- LE SYNDROME DE FANCONI DE L'ADULTE

Du groupe des ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques, le syndrome de Fanconi se détache nettement. En effet, si du point de vue biologique toutes les formes de passage s'observent entre ce syndrome et le "diabète phosphoré" pur, c'est à son propos qu'on été découvertes un certain nombre d'étiologies et c'est aussi lui qui soulève le moins de discussions physio-pathologiques. Son individualisation, en un court chapitre particulier nous semble donc justifiée.

La clinique, dominée par les douleurs osseuses et l'asthénie (233), ne présente guère de signes particuliers, mise à part une éventuelle hépatomégalie (WALLIS, 233). Elle est identique à celle des autres formes d'ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques ; nous la détaillerons plus loin. Signalons cependant ici, la possibilité de formes frustes, asymptomatiques, découvertes à l'occasion d'un examen biologique systématique (118)

La radiologie confirme l'existence d'une ostéomalacie le plus souvent importante avec déminéralisation, déformations, pseudo-fractures (233). L'intensité de la décalcification est grossièrement parallèle aux troubles fonctionnels, c'est-à-dire l'existence rare des quelettes radiologiquement normaux (118) ou peu déminéralisés (60).

Les examens, clinique et surtout radiologique, peuvent de

plus mettre en évidence les signes d'une affection causale, en particulier des lacunes myélomateuses (69, 233).

La biologie est indispensable au diagnostic. Elle objective la triade nécessaire (233) :

- clearance du phosphore élevée avec hypophosphorémie
- hyperamino-acidurie avec amino-acidémie normale
- glycosurie de type rénal

au sein de laquelle la diminution de la réabsorption phosphorée est l'élément primordial qui, par l'intermédiaire de l'hypophosphorémie, tient la déminéralisation osseuse sous sa dépendance (30). La glycosurie peut-être intermittente (WALLIS, 233 et LEAF, rapporté par JUSTIN-BESANÇON (118), mais le TmG, de même que le TmP (136,bis), est constamment abaissé (233).

La calcémie et la calciurie sont habituellement normales ou un peu basses (233,167, 221,136 bis). Lorsqu'elle est élevée la calciurie témoigne en règle d'une acidose tubulaire hyperchlorémique (237, 171, 177) ; néanmoins pour JUSTIN-BESANÇON (118), elle pourrait dépendre d'un "diabète calcique" essentiel, donnée qui demande confirmation car le sujet étudié par l'auteur présentait un test au chlorure d'ammonium pathologique.

Enfin, les phosphatases alcalines sont augmentées, la perfusion calcique objective une rétention faible (237, 118), la réponse tubulaire à l'injection de parathormone est normale (237), la balance calcique peut-être négative (177).

D'autres perturbations, inconstantes peuvent s'ajouter au tableau (233), hypokaliémie, hypouricémie (171, 20) avec élévation de la clearance de l'acide urique (221), insuffisance rénale modérée (237, 224), Albuminurie, protéinurie de Bence-Jones (221), courbe d'hyperglycémie provoquée de type pré-diabétique (171, 224, 233).

Les explorations anatomo-pathologiques montrent l'intégrité des parathyroïdes (224, 136 bis), l'association fréquente à l'ostéomalacie d'un certain degré d'ostéoporose (30), un tube proximal en "col de cygne", anormalement mince et raccourci (40) ne contenant plus de phosphatases (224).

L'argument anatomo-pathologique (quoique non constant (237) associé à l'argument biologique explique que l'on s'accorde actuellement pour faire de ce syndrome le reflet d'une atteinte du tube proximal, et de la déperdition de phosphore par le rein la cause fondamentale du trouble osseux.

L'atteinte est acquise dans un certain nombre de cas, notamment au cours des :

- myélomatoses (221, 69, 233) où l'on observe parfois dans les cellules tubulaires des inclusions en aiguille (69) associées à d'importantes vacuoles ; une protéinurie de Bence-Jones est constamment retrouvée dans ces cas et l'image cellulaire serait d'ue (43) à la réabsorption tubulaires de ces chaînes légères.

- les intoxications par le plomb (237, 38, 164), le cadmium (121), les tétracyclines périmées (80,89), le dinitro-ortho-crésol, la méthyl-3-chromone, les brûlures dues au lysol (JACOTTET, OTTEN, SPENCER cités par LIEVRE(152).

- la maladie de Wilson (16, 175, 58) et peut-être la maladie de Von GIERKE, la porphyrie, la drépanocytose, l'intolérance au fructose, les syndromes néphrotiques (ROGER cité par LIEVRE (152).

Dans d'autres cas elle est héréditaire, le plus souvent autosomique dominante (20, 111, 224), l'étude de la **clearance**

du phosphore avant et après perfusion calcique permettrait selon KYLE (124) une distinction entre les cas acquis réagissant comme les sujets normaux et les cas héréditaires insensibles à la perfusion.

Endin, il existe des formes sporadiques au cours desquelles aucune cause endogène ou exogène ne peut être retrouvée (118, 177).

Parfois s'observe la coexistence d'un cancer (224, 167, 40). Quant au traitement c'est celui des ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques.

Nous avons eu l'occasion d'observer trois malades atteints d'un syndrome de Fanconi, et dont nous rapportons ci-dessous les observations et les commentaires qu'elles nous suggèrent

Observation N° 1 : Monsieur MAL...Y, 34 ans.

Début des troubles : cinq ans avant l'admission, par cinq crises de coliques néphrétiques authentifiées par l'émission de calculs (aspect ?). Puis, développement progressif d'un syndrome clinique et radiologique typique d'ostéomalacie avec fissuration du col fémoral droit et glissement épiphysaire ayant nécessité un enclouage, plusieurs stries de Looser-Milkman, déminéralisation diffuse des os et sacro-iliaques apparemment soudées. Ce dernier aspect radiologique associé aux rachialgies, à la raideur rachidienne, à des douleurs des épaules, des poignets, des chevilles, des aines a fait porté le diagnostic de pelvi-spondylite rhumatismale et institué un traitement par l'indométhacine.

A son arrivée dans le service, le malade se déplace avec deux cannes et moyennant de très grosses difficultés.

L'examen objective une hépatomégalie modérée et des douleurs osseuses provoquées par la pression du sternum et des côtes. La taille est normale. Il n'existe pas d'antécédents familiaux connus. Les antécédents personnels sont inexistantes (en

particulier: absence de troubles digestifs, pas de carence vitamino-calcique)

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants (valeurs moyennes) :

Calcémie	99 mg/ l	Normal
Phosphorémie	22 mg/ l	↘
Calciurie des 24 heures	600 mg	↗
Clearance du phosphore	20-35	↗
Clearance à la créatinine	80	↘
Index de Nordin	+ 0,24	↗
Phosphatases alcalines	6,5 u Pnp	↗
Glycosurie des 24 heures	29 g	
Amino-acidurie des 24 heures	1000 mg	Chromatographie unidimensionnelle : quantitative sans anomalies de la répartition
Uricémie	70 mg/l	
Clearance de l'acide urique	16 - 12	
Epreuve au ClNH ₄	Normale	
Ionogramme sanguin et urinaire	Normaux	
AUTRES	Albuminurie	0
	Clearance inuline	92-91-120
	Clearance P.A.H.	630-660-760
	Hémogramme V.S. Ponction sternale electrophorèse 17 céto et 17 OH D.H.A.	} Examens normaux
Examen ophtalmologique	Normal	

L'hyperglycémie provoquée per os donne les résultats suivants :

Temps	0	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Glycémie	1	1,62	1,50	1,20	1,01	0,80	0,78
Glycosurie		0,48	1,02	6,25	0,86	0,49	0,25

L'étude des clearances pendant la perfusion de calcicum (15 mg/kg en trois heures) donne les résultats suivants :

Temps	0	3 h	6 h
Calcémie	99	121	110
Phosphorémie	12	16	18
Cl Créatinine		124	
Cl Phosphore		58	

Examens histologiques :

- ponction-biopsie osseuse : os à la fois atrophique et ostéomalacique
- ponction-biopsie rénale : normale

L'évolution fut la suivante : après onze mois de traitement pendant lesquels le patient reçu 2 g de phosphore per os par jour et dix-huit ampoules buvables de 15 mg de vitamine D, l'état clinique est amélioré sans plus, les radiographies identiques. Le malade est réhospitalisé et subit les examens suivants:

Calcémie	98
Phosphorémie	20
Calciurie des 24 heures	330
Clearance du phosphore	20
Clearance à la créatinine	80
Index de NORDIN	+ 0,21
Phosphatases alcalines	10,5 u PnP
Citrémie	24
Glycosurie des 24 heures	19 g
Uricémie	75
Ionogramme sanguin, V.S.	Normaux

L'hyperglycémie provoquée per os donne les résultats suivants:

Temps	0	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Glycémie	0,80	1,02	1,32	1,38	1,06	0,80	0,86

Clearances après perfusion calcique (29 mg/kg en trois heures)

Clearance créatinine	80
Clearance du phosphore	25
Phosphorémie	21
Index de Nordin	+ 0,29

Perfusion de phosphate de sodium (1,5 g dans 500cc de glucosé isotonique de 9 heure à 13 heure).

Temps	9 h	10h	10h15'	11h	11h15'	12h	13h
Calcémie	100	100		102		102	99
Phosphorémie	19	20		21		25	30
Volume urinaire			100 cc		300 cc		
Phosphaturie			3g/1		2,1g/1		
Cl du Phosphore			105		89,7		

Il s'agit donc là d'un cas sporadique de syndrome de Fanconi où l'on remarque plus particulièrement :

- l'existence de coliques néphrétiques et d'une hypercalciurie. Cette dernière ne peut s'expliquer uniquement ni par l'alitement ni par la faible vitaminothérapie qui précéderent respectivement les deux hospitalisations. L'acidose tubulaire est exclue par le test au chlorure d'ammonium. Cette hypercalciurie "essentielle" rend peut-être compte de:

- l'association à l'ostéomalacie d'une ostéoporose histologiquement nette

- l'index de NORDIN élevé témoignant de l'importante perturbation de la relation habituelle liant l'élimination urinaire du phosphore à la phosphorémie.

- le résultat des épreuves de perfusion calcique qui, à dose faible comme à dose forte, sont incapables de freiner l'excrétion phosphorée (que ce soit par action directe sur le tube rénal ou par l'intermédiaire hormonal) ou même l'augmentent, témoignant peut-être alors d'une sécrétion de thyrocalcitonine (voir chapitre physiologie)

- l'épreuve de perfusion phosphorée qui ne permet pas d'obtenir une sécrétion évidente de phosphore par le tube rénal.

- l'action très insuffisante d'un traitement mixte vitamini-que et phosphoré administré pendant 11 mois, montrant la nécessité d'un traitement prolongé et de doses élevées de phosphore

- Enfin, tout comme dans un cas de diabète phospho-glucidique étudié par NAGEANT de DEUXCHAISNES (177), la diminution après traitement de la flèche d'hyperglycémie provoquée.

Observation N° 2 : Monsieur JAC... M, 71 ans

Cette observation associant un syndrome de Fanconi de l'adulte à une néoplasie osseuse secondaire a déjà été rapportée par J.A. LIEVRE (152). Nous la résumons :

Début des troubles un an avant l'hospitalisation : douleurs osseuses, asthénie, altération de l'état général, font découvrir une vitesse de sédimentation élevée, une hypophosphorémie, une déminéralisation osseuse sans fissures ni déformations, entraînant un aspect flou des sacro-iliaques.

Examen clinique normal, pas d'antécédents familiaux ou personnels pouvant expliquer le syndrome de Fanconi découvert par

les examens complémentaires : (valeurs moyennes)

Calcémie	88 mg/l ↘	93
Phosphorémie	17 mg/l ↘	16
Calciurie des 24 heures	101 mg N	176
Clearance du phosphore	20,4 - 18,9 →	18
Clearance à la créatinine	65 - 84 ↘	65
Index de Nordin		+ 0,25 →
Glycosurie des 24 heures	14 g - 5 g	
Amino-acidurie des 24 heures	2,1 g Chromatographie : augm. quantitative	
Uricémie	46 mg/l	
Clearance de l'acide urique	10,6 - 7, 1	
Phosphatases alcalines	12 uPnP →	9 uPnP
Ionogramme sanguin		Normal
Epreuve au ClNH ₄		Normale
Citrémie		19 mg/l
AUTRES	Phosphatases acides	1,9 u Br
	Electrophorèse	Normale
	Immunoélectrophorèse	Normale
	Ponction sternale	Pauvre, quelques cellules à cytoplasme clair basophile

Hyperglycémie provoquée per os :

Temps	0	30'	60'	90'	120'	180'
Glycémie	0,92	1,28	1,21	1,09	0,92	0,91
Glycosurie	0,8	1,21	1,53	0,76	0,29	

L'épreuve de perfusion intra-veineuse de phosphore (3gde phos-
phore sous forme de phosphate disodique en 2 heures) répétée
pendant 10 jours provoque chaque fois dans les heures qui sui-
vent une baisse de la calcémie à 85 mg et une augmentation de

la phosphorémie à 25 mg, mais ces modifications sont transitoires.

Examens anatomiques :

- ponction-biopsie osseuse : image d'atrophie ostéocytaire
- ponction-biopsie rénale : microscopie optique : lésions minimales de constatation habituelle à partir de la soixantaine : microscopie électronique: les tubes ont dans leur ensemble un aspect voisin de la normale.

Evolution : Le malade reçoit en quatre mois douze ampoules par voie buccale et 9 ampoules par voie intra-musculaire de 15 mg de vitamine D , associées à 1 g de phosphore per os par jour. L'état clinique empire cependant, et le bilan montre :

Calcémie	96 mg/l
Phosphorémie	19 mg/l
Calciurie /24 h	301 mg
Amino-acidurie des 24 heures	1.030 mg

Puis le malade reçoit 1g de phosphore per os par jour. Un mois plus tard on note :

- ponction biopsie osseuse : métastases osseuses à type d'épithélioma épidermoïde à tendance spino-cellulaire.

Calcémie	95 mg/l
Phosphorémie	17 mg/l
Calciurie/ 24h	209 mg
Glycosurie / 24 h	4,5 g
Aminoacidurie / 24 h	1.485 mg
Phosphatases alcalines	32 U. B.

Clearances avant et après perfusion de calcium (22mg/Kg de 21 h à 23 h sous régime à 2,5 g de phosphore) :

	avant	après
Clearance du phosphore	82	86
Clearance à la créatinine	52,5	64

Ici encore, il s'agit d'un syndrome de Fanconi, mais qui présente la particularité de s'associer à un cancer viscéral dont l'origine exacte n'a pu être découverte.

Le bilan phospho-calcique est différent du cas précédent puisque l'on observe une calciurie normale et une hypocalcémie ; De même, la courbe d'hyperglycémie provoquée atteint son maximum de façon rapide, mais elle est ici aplatie.

Surtout on remarque :

- l'absence de stries de Looser-Milkman et l'image histologiquement pure d'ostéoporose
- l'absence de lésion tubulaire rénale au microscope électronique
- la clearance du phosphore qui excède celle à la créatinine et suggère ainsi la possibilité, dans des conditions pathologiques, d'un phénomène de sécrétion tubulaire du phosphore (cas analogue décrit par COOKE en 1947 au cours d'un diabète phospho-gluco-aminé ou phospho-glucosé).
- Enfin, comme chez Monsieur MAL...Y, l'index d'excrétion est très élevé, et au minimum l'absence de diminution du "diabète phosphoré" sous l'action d'une perfusion calcique forte.

Observation N° 3 : Monsieur TEL ... M entre dans le service en 1966;

Le malade âgé de 50 ans a travaillé dans l'industrie caoutchoutière jusqu'en 1963, date à laquelle a été découverte une hypoplasie médullaire globale (portant surtout sur la lignée myéloïde) qui va évoluer selon un mode chronique.

La symptomatologie fonctionnelle est dominée par une ostéonécrose aseptique des deux têtes fémorales dont le début clini-

que remonte à 1965. A cette date aurait été trouvée une hyperglycémie et un émolisme modéré. Disons d'emblée que le traitement associera la chirurgie (enclouage bilatéral, puis prothèse de Moore à droite deux ans après) et l'administration à la demande de corticostéroïdes par voie intra-articulaire ou musculaire.

Il n'existe ni signe clinique ni antécédents personnels ou familiaux en faveur d'un syndrome de Fanconi, celui-ci sera une découverte de bilan biologique, d'autant que les radiographies ne montrent pas de déminéralisation ni de stries de Looser-Milkman.

Calcémie	93 mg/l	↘
Phosphorémie	23 mg/l	↘
Calciurie des 24 heures	110 mg	N
Phosphaturie des 24 h exp. en P	570 mg	N
Phosphatases alcalines	2,1 uPnP	N
Clearance du phosphore	11° - 21 - 20	→
Van Slyke	62 %	
Amino-acidurie / 24 heures	800 mg	
Glycosurie des 24 heures sous régime pauvre en hydrates de carbones : régime diabétique de l'A.P.	Retrouvée une seule fois sur 15 dosages : 7g	

N.B. le chiffre 11° est aberrant, correspondant à une phosphorémie à 32 mg/l.

Hyperglycémie provoquée per os :

Temps	0	30'	60'	90'	120'	180'
Glycémie	0,95	1,25	1,45	1,45	1,45	1,05
Glycosurie	0	0		0		

Cycle glycémique (sous régime diabétique A.P.): 8h:1,05 ,12h:0,90
14h :1,10, 16h:1,10.

Ponction-biopsie de crête iliaque : retard discret de la minéralisation, degré mineur d'ostéomalacie.

Autres données :

Uricémie	55 mg/l
Uricurie des 24 heures	580 mg
Chlorémie	107 mEq/l
pH sanguin	7,33
Vitesse de sédimentation	9 mm à la 1ère h
Examen oculaire	Opacités cristalliniennes, conjonctivales, pas de thé-saurismose, pas d'anneau vert de Kayser.
Urographie intra-veineuse	Normale

Enfin, associée au trouble du métabolisme des hydrates de carbone, l'existence d'une hépatomégalie, de calcifications d'un ligament croisé des deux genoux et de l'insertion olécranienne du triceps a fait pratiquer un certain nombre d'examens éliminant une anomalie métabolique :

- radiographie des mains, des épaules, des tibio-tarsiennes, de la colonne : normales
- laparoscopie : hépatomégalie portant sur les deux lobes à surface lisse, coloration rosée aspect en faveur d'une cirrhose mais non d'une hémochromatose.
- ponction-biopsie hépatique : petits infiltrats péri-portaux discrète fibrose avec régression néo-canaliculaire des trabécules. Le parenchyme montre de volumineux hépatocytes vacuolisés évoquant une forte charge en glycogène, beaucoup plus importante que chez un sujet normal même en période digestive.
- bilan fonctionnel hépatique : normal
- fer sérique, coefficient de saturation de la sidérophylle F.S.H., 17 OH et 17 céto normaux
- pas d'alcaptonurie

Le malade est revu, fin 1968 -début 1969. Il n'a subi aucun traitement vitaminique ou phospho-calcique ; les seules thérapeutiques ont été analgésiques et anti-inflammatoires (notamment corticoïdes en intra-musculaire)

Le bilan est le suivant : (valeurs moyennes)

Calcémie	98 mg/l	N
Phosphorémie	30 mg/l	N
Calciurie / 24 heures	197 mg	N
Phosphaturie en P / 24 heures	694 mg	N
Phosphatases alcalines	2,4 UPnP	N
Clearance du phosphore	6	N
Index de Nordin	- 0,03	N
Ionogramme	Normal	
Réserve alcaline	44 vol.	
Uricémie	73 mg/l	
Uricurie / 24 heures	615 mg	
Glycosurie des 24 heures	0	
Glycémie	0,95 g/l	
Electrophorèse de l'Hb	Normale	
Recherche de Benzol dans le sang	Négative	

L'on se trouve donc, ici en présence d'un syndrome de Fanconi. Malgré l'existence d'un état pré-diabétique, le caractère rénal de la glycosurie semble incontestable, en effet, d'une part le cycle glycémique sous régime diabétique ne montre aucune glycémie dépassant 1,10 g/l et d'autre part la courbe d'hyperglycémie provoquée présente une flèche dont le maximum est à 1,45 g/l

L'association d'un syndrome de Fanconi à un état pré-diabétique est d'ailleurs bien connue, puisque WALLIS la rencontre dans 4 cas sur 14 .

En réalité, l'élément remarquable de ce cas sporadique sem-

ble être son caractère fonctionnel et transitoire. Cette réversibilité le rapproche des syndromes de Fancôni décrits à la suite d'intoxications diverses, mais ici aucun élément de ce genre n'a pu être identifié (seule médication absorbée au cours du premier séjour hospitalier et ne figurant pas lors du second : indométhacine) ; inversement, on ne peut évidemment pas attribuer la guérison du syndrome à l'administration au long cours de corticoïdes, ni même à la correction du diabète par simple régime hypoglucidique.

La fugacité du trouble explique que l'ostéomalacie découverte lors de la ponction-biopsie soit minime et que la glycosurie n'ait été retrouvée qu'une seule fois malgré de multiples dosages. Remarquons enfin, d'une part les calcifications tendineuses et ligamentaires dont nous verrons qu'elles sont un des signes radiologiques des ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques, et d'autre part la nécrose bilatérale de la tête fémorale, dont nous ne savons pas si elle constitue une simple coïncidence ou bien si elle présente un rapport avec le diabète ou le syndrome de Fanconi.

2.- DIABETE RENAL PHOSPHO-GLUCIDIQUE

Décrit en 1948 par LIEVRE et BLOCH-MICHEL (144), son tableau symptomatique ne se sépare guère des "ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques", d'ailleurs un certain nombre d'auteurs le décrivent souvent sous cette appellation, et ce n'est que la lecture de l'observation détaillée qui permet de découvrir la glycosurie rénale souvent intermittente. Pourtant si, en dehors de la glycosurie, sa description clinique radiologique et biologique ressemble à d'autres variétés d'ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques (et sera à ce titre traitée dans le chapitre correspondant) son indi-

vidualisation, au même titre que celle du syndrome de Fanconi, mérite d'être considérée pour deux raisons :

- il existe des formes familiales (30, 111) où coïncident des cas de diabète phospho-glucidiques et des cas de syndrome de Fanconi, ce qui laisse supposer une origine génétique commune.
- la glycosurie rénale permet de localiser le trouble au tube proximal et de penser que la physiopathologie est bien, tout comme pour le syndrome de Fanconi, tubulaire rénale.

Trois cas illustrent ce chapitre ; le premier est celui de la description princeps de LIEVRE et BLOCH-MICHEL concernant un homme de 53 ans, sans antécédents familiaux ni personnels notables, chez lequel se développa progressivement un syndrome fait de douleurs diffuses et d'asthénie. Les radiographies osseuses montrèrent une déminéralisation diffuse avec pseudo-fractures de Looser-Milkman, et les examens biochimiques montraient l'existence d'une glycosurie sans hyperglycémie, d'une hypophosphorémie avec clearance du phosphore élevée ainsi que l'absence d'hyperamino-acidurie. Le reste du bilan phospho-calciq ue révéla une calcémie et une calciurie normales, des phosphatases alcalines élevées, l'histologie osseuse, un aspect de déminéralisation dénuée de tissu ostéoïde abondant, sans image d'ostéoclasie.

. L'exploration cervicale permit d'observer deux parathyroïdes inférieures d'aspect normal. Les auteurs montrèrent de plus les difficultés du traitement, la résistance à des doses de 1,25 mg/jour de vitamine D administrée pendant un temps prolongé : la phosphorémie ne s'élevant vers la normale que lorsque la calcémie avait déjà largement dépassé celle-ci.

Le second cas est celui d'un homme de 27 ans : Monsieur THE.. S sans antécédents familiaux ni personnels et dont la seule symptomatologie est constituée par une prise de poids excessive. Il consulte alors un diabétologue et l'hyperglycémie provoquée par os systématique révèle un diabète rénal :

Temps	0	30'	60'	90'	120'	150'
Glycémie	0,92	1,43	1,19	0,90	0,80	0,86
Glycosurie		+		+		

Le malade est alors adressé dans le Service, mais il écourte très rapidement son séjour. Au cours de ce passage-éclair, les résultats biologiques obtenus sont les suivants :

Calcémie	105 - 100	N
Phosphorémie	25	↘
Calciurie des 24 heures	421	↗
Clearance à la créatinine	100	N
Clearance du phosphore	19	↗
Index de Nordin	+ 0,13	↗
Chromatographie des acides aminés urinaires	Normale	

Onze mois plus tard, sous traitement phosphoré (doses non précisées) la calcémie est à 104 mg/l, la phosphorémie à 33 mg/l, la calciurie à 378 mg/24 h, la phosphaturie à 1796 (enP)/24 h. Le rapport P urinaire sur P sanguin est à 54.

Le patient est alors perdu de vue, mais deux ans plus tard alors que le poids est revenu à 69 kg pour 1m 70, nous apprenons qu'il consulte dans un service de diabétologie. Dans ce service, deux hyperglycémies provoquées ont été pratiquées, à trois mois d'intervalle pendant lequel a été prescrit un biguanide. Elles donnent les résultats suivants :

2

Temps	0	30'	60'	2h	3h	4h	5h
Glycémie	0,98	1,66	2,2	0,95	0,54	0,86	0,80
Glycosurie		Traces		traces			

3

Temps	0	30'	60'	2h	3h	4h	5h
Glycémie	0,94	1,31	1,31	0,72	0,72	0,65	0,71
Glycosurie	0	0	traces	0	0	0	0

Dans ce cas, l'existence d'une hyperglycémie provoquée de type para-diabétique (courbe 2) ne doit pas faire reconsidérer le caractère rénal de la glycosurie : des faits de ce genre ont été décrits, notamment par LIEVRE et BLOCH-MICHEL à propos du cas précédent, chez lequel les courbes dénotaient une tendance para-diabétique deux fois sur six.

Quant à l'absence de symptomatologie osseuse, on peut essentiellement l'interpréter comme étant due à la découverte précoce du syndrome ; elle a déjà été observée par JUSTIN-BESANÇON au cours d'un syndrome de Fanconi qui, autre point commun, comportait aussi une hypercalciurie, cette dernière rapproche ce cas de celui de Monsieur MAL...Y, bien qu'elle ne s'accompagne ici d'aucune symptomatologie clinique ; elle est imparfaitement freinée par la thérapeutique phosphorée.

Enfin, les résultats biologiques du 11e mois ne permettent pas de juger de la guérison ou non du "diabète phosphoré", car ils sont obtenus sous phosphore buccal. La normalisation de la phosphorémie peut aussi être attribuée à la thérapeutique phosphorée ou à l'intermittence du trouble.

Le troisième cas est celui d'un homme de trente cinq ans Monsieur MAG ... G adressé dans le service avec le diagnostic d'hyperparathyroïdisme probable.

L'interrogatoire et l'examen permettent de retrouver un retard staturo-pondéral notable, une asthénie qui date de l'enfance (école primaire) des lombalgies peu intenses depuis l'âge de 20 ans, une hépato-splénomégalie, et enfin, à mettre à part, une pleurésie droite séro-fibrineuse, lymphocytaire qui sera considérée et traitée comme tuberculeuse probable (absence de B.K. dans le liquide pleural et l'expectoration, biopsie de plèvre non concluante). Un traumatisme crânien onze ans auparavant avec coma ayant duré un mois. Aucun antécédent rénal ou digestif.

Les examens complémentaires fournissent les renseignements suivants :

- Biologie :

Calcémie	97 mg/l	N
Phosphorémie	18 mg/l	↘
Calciurie des 24 heures	257 mg	N
Phosphaturie en P /24 heures	613 mg	N
Clearances du phosphore	7 - 15 - 7 - 5	N
Clearances à la créatinine	94 - 101- 99 - 62	N
Index de Nordin	+0,06 +0,11 +0,04	N
Glycosurie des 24 heures	5,2 g , 1 fois sur 6 dosages	
Glycémie	1,10 g/l	
Chromatographie des acides aminés urinaires	294 mg/24h 195 mg/24h	N
pH sanguin	7,30	
Réserve alcaline	62 volumes %	
Ionogramme sanguin	Normal	
Phosphatases alcalines	3,2 uPnP	N
Citrémie	18	
Vitesse de sédimentation	5 (1ère heure)	
Électrophorèse et Immunoélectrophorèse	Légère augmentation des gamma IgA et IgG qualitativement normales	

- Radiologie :

Déminéralisation osseuse importante de type porotique , pas de stries de Looser-Milkman.

Urographie intra-veineuse : normale

Transit gastro-duodénal : normal

- Hyperglycémie provoquée per os :

Temps	0	30'	60'	120'	180'
Glycémie	0,80	1,20	1,35	1	0,68
Glycosurie	0			0	

- ponction-biopsies :
 - du grêle : découvrir une lambliaose (retrouvée au tubage jéjunal)
 - de la crête iliaque : image d'ostéoporose
 - du foie : histologie normale mais tissu hépatique très pauvre en phosphatases ; mitochondries abondantes.
- études dynamiques :
 - épreuve au phosphore radio-actif , ^{32}P : l'espace de diffusion grandit très vite. Coefficient d'assimilation très bon 86,6 %, bilan du phosphore positif : + 110 à + 150 mg/jour pour des apports normaux (voisins de 800 mg/jour)
 - épreuve au phytate de sodium (5g/jour pendant quatre jours) conduit aux moyennes suivantes : Calcémie 94,7 mg/l, Phosphorémie 18,6 mg/l, calciurie / 24 heures , 106 mg, phosphaturie : 586 mg/24 heures (en P)
 - l'administration de 1,5 g de phosphore par jour pendant 7 jours donne en moyenne : Calcémie 98,3 mg/l, phosphorémie 18,3 mg/l, calciurie des 24 heures : 206 mg, phosphaturie des 24 heures en P : 747 mg.
 - la perfusion de 1,5 g de phosphore par jour, quatre jour de suite entraine des résultats prévisibles : de façon transitoire, baisse de la calcémie et élévation de la phosphorémie ; chute progressive mais rapide de la calciurie (356 - 140 - 107 - 52) et élévation de la phosphaturie (750 - 1320 - 1150 - 2000), ces deux dernières modifications se produisant avec un délai de 24 heures.

A ce stade, il faut bien avouer que le diagnostic étiologique de l'hypophosphorémie ne semble pas évident , tout au plus peut-on expliquer l'ostéoporose, car l'enquête diététique montre que l'apport calcique journalier habituel du malade n'est que d'environ 400 mg / jour.

Quatre mois plus tard, cependant, alors que la seule thérapeutique a été le traitement triple classique de la tuberculose et celui de la Lambliaose (Flagyl, Quinacrine), on obtient les données suivantes : (voir tableau page suivante)

- Ponction-biopsie osseuse : images de reviviscence de l'ostéogénèse avec petit retard de la minéralisation dans un os antérieurement porotique.
- Radiographies osseuses : identiques aux précédentes

Calcémie	97 mg/l	N
Phosphorémie	16,6 mg/l	→
Calciurie des 24 heures.	312 mg	→
Clearance du phosphore	15 - 20 - 20	→
Clearance à la créatinine	108	N
Index de Nordin	+ 0,17	→
Glycosurie des 24 heures	0	
Citrémie	18	
Ionogramme sanguin	Chlore : 110 Meq/l R.A. : 45 vol. %	
pH sanguin	7,37	
Test au ClNH ₄	Normal ou limite (pH urin. descendant à 5,4)	
Recherche de parasites dans les selles	Négative	

Cette observation a l'avantage de montrer l'existence possible, au cours d'un diabète phospho-glucosé, d'une hypophosphorémie importante coexistant avec une clearance normale ; un tel état, transitoire, permet, peut-être de rendre compte d'un certain nombre d'hypophosphorémies idiopathiques (voir chapitre correspondant : IV , 4). on note d'ailleurs que si la clearance et l'index d'excrétion phosphorée sont, au début, normaux trois fois sur quatre, le rapport Pu/Ps est, déjà lors de cette première période élevé à 34 ce qui témoigne bien d'une excrétion rénale trop importante. En réalité le trouble du métabolisme phosphoré n'est probablement pas localisé au seul tube rénal comme le montre la faible teneur en phosphatases du tissu hépatique, mais l'hypothèse assez tentante d'un trouble de l'absorption intestinale du phosphore , expliquant l'absence d'augmentation de la clearance phosphorée est infirmée par le

résultat de l'épreuve au Phosphore 32 . Dans ces conditions, on s'explique mal le démasquage secondaire du trouble "urinaire"

3.- LE DIABETE PHOSPHORE (?) - LES OSTEOMALACIES VITAMINO-D-RESISTANTES HYPOPHOSPHOREMIQUES

Le terme de "diabète phosphoré" recouvre des faits cliniques et biologiques individualisés en six types par DENT (55). Il est néanmoins rejeté par un certain nombre d'auteurs qui lui préfèrent celui d'ostéomalacie vitamino-D-résistante hypophosphorémique, qui a l'avantage de ne pas préjuger de la physiopathologie. De nombreux travaux se poursuivent dans cette voie et omettent la clearance du phosphore dans leur compte-rendu. Cette manière de faire ne facilite pas l'étude analytique de ce qui n'est peut être qu'un syndrome et explique probablement le nombre relativement important des hypothèses physiopathologiques . Nous verrons que lorsque la clearance est signalée, elle est généralement haute, mais parfois à la limite supérieure de la normale. Il est vraisemblable que les observations décrites sous le titre d'ostéomalacie vitamino-D-résistante hypophosphorémique correspondent au moins à deux entités :

- les formes incomplètes du syndrome de Fanconi : diabète phospho-glucosé et diabète phosphoré dont la clearance du phosphore est augmentée.
- les hypophosphorémies idiopathiques, dont la clearance du phosphore est normale.

Néanmoins, l'omission du chiffre de la clearance du phosphore ne permettant pas de préjuger de sa valeur normale, nous décrirons sous le terme d'ostéomalacie vitamino-D-résistante hypophosphorémique :

- le diabète phosphoré isolé ou apparemment isolé
- le diabète phospho-glucidique
- les formes avec amino-acidurie sélective
- les hypophosphorémies idiopathiques

en réservant pour un chapitre ultérieur l'étude de nos propres cas d'hypophosphorémies idiopathiques

Décrivons donc le tableau que présente un adulte atteint d'ostéomalacie vitamino-D-résistante hypophosphorémique :

Le début clinique a lieu, dans les deux sexes, à n'importe quel âge, de l'enfance (161) à la septième décennie (119) ; néanmoins, les cas les plus nombreux sont découverts vers la 3ème-4ème décennie. En fait, la maladie se manifeste souvent dans l'enfance (177; 70, 244, 161), puis survient une période de rémission ; on retrouve alors, parfois, à l'interrogatoire, la notion de retard de croissance et surtout, celle de déformations des membres inférieures (genu-varum, coxa-vara) ayant pu nécessiter des ostéotomies (37, 214, 13, 79, 127).

La maladie est le plus souvent héréditaire (26), l'atteinte est dans la majorité des cas, mais non dans tous, dominante liée au chromosome X (26, 244, 241, 239, 141) ; de rares formes sont autosomiques dominantes (192). Quoiqu'il en soit, l'enquête génétique, même succincte, permet d'apporter un argument en faveur du diagnostic, si, dans la famille, elle retrouve des sujets petits ou présentant des déformations osseuses ; négative elle est sans valeur car un assez grand nombre d'hypophosphorémies sont asymptomatiques (240). Cependant l'existence de cas sporadiques est démontrée (26, 136, 214, 238) pour lesquels on incrimine la forme homozygote d'une maladie autosomique récessive ou une mutation (238) . En réalité, la majorité de ces cas sporadiques reste d'origine inconnue.

AUTEURS	Sexe	Age	Début des S.C.	Douleurs osseuses	Asthénie Muscul.	Fractures vraies	Ostéotomie	Taille	Dg erroné	RADIOLOGIE	Autres Signes
LICHTWITZ (139)	H	35		+	+	+		?	Pelvi. Myoparthie	Déminéralisation LM ++ Tass. Vert. LM +++	Parésie Muscul. racine des membres
	H	27		+							
NAGEANT de DUSCHAINES (177)	F	58	52	+	+	+		1,55	Pelvi-spond.	Déminéralisation LM ++	
	F	37	enfance puis 34		+		+	-6cm	?	Déminéralisation LM ++	
	H	59	30				+			Déminéralisation axiale, LM = 0	
ROSE (204)	H	51						1,85	?	Déminéralisation péri-articulaire	Douleurs articulaires
FALLS (70)	H	47	enfance				+	1,65	?	?	Diminution de la flex. coude
	H	44	enfance		+		+	1,45		Ossifications exubérantes Insert. des Lig. et Musc. des coudes. Autres Sg Rx ?	Déformation des Mb inf.
BLACKARD (244)	H	44	enfance puis 34	+	+			1,53 -2,5	Pelvi-spond.	Déminéralisation LM	Polyalgies Déform. Mb inf
FRAME (77)	F	35	30	+	+			?	?	Déminéralisation LM +++	
LITVACK (136)	H	40	32	+	+			?	Pelvi-spond.	?	
MAYNARD (161)	F	42	enfance	+		+	+	?	?	?	Défor. Mb inf
	H	16	enfance					?	?	?	
BARBOUR (14)	F	34				+		1,40	Achon-droplas	Déminér. LM +++	
	H	30				+					Défor. Mb inf

COMMENTAIRES DE LA PLANCHE I

Ne sont inscrites sur ce tableau que les observations comportant une clearance du phosphore .

On trouvera d'autres descriptions cliniques dans :

- | | | |
|------------------|-----------------|-------------------|
| - JACKSON (114) | - SCRIVER (214) | - BACKWIN (13) |
| - SEGAR (201) | - DENT (57) | - JUSTIN-BESANÇON |
| - HENNEMAN (102) | - WHITE (241) | .. (119) |
| - WILSON (236) | - SEGAR (215) | - BOSTROM (25) |
| - SMITH (223) | | |

ainsi qu'une revue de la littérature dans WINTERS (240).

Le tableau clinique type (voir PLANCHE I) associe, chez un sujet de petite taille, aux membres inférieurs parfois déformés de fortes douleurs osseuses surtout axiales et une asthénie musculaire très importante surtout proximale. On retrouve par ailleurs des antécédents de fractures et d'ostéotomies.

Aucun de ces signes n'est constant mais il en existe toujours un (une seule exception dans un cas décrit par ROSE (204) Peuvent s'y ajouter une impotence plus ou moins marquée, une cyphose, une raideur rachidienne, des douleurs articulaires ou une diminution de l'ampliation de certaines articulations (coude) en rapport avec des exostoses des insertions tendino-musculaires, voire des parésies musculaires.

La radiographie montre les signes classiques d'ostéomalacie et les stries de Looser-Milkman, bien qu'inconstantes, manquent rarement. L'aspect flou des sacro-iliaques explique les erreurs fréquentes avec la pelvispondylite rhumatismale. C'est beaucoup plus rarement que le sujet arrive, étiqueté achondroplasie ou surtout myopathie (d'autant que l'électromyogramme peut donner un tracé typique de myopathie : cas de BOSTROM (25)

AUTEURS	Sexe	Age	Clearance P	Ca	P	CaU	Pu	Glycosurie	Amino- acidurie	Phosphatases alcalines	OHP	Fonction Rénales Cl Créatinine
LITWITZ (139)	H H	33 47	30 40	98 95-98	19 16	140 209	632 760	0 (HGP) 0 (HGP)	glycinur. 0	8-10 uB 25-24 uB	? ?	? ? Hypokaliémie
NAGLANT de DEUXCHAINES (177)	F F H	58 37 59	15,7 19,9 15,1	91 93 93	16 12 27	146		+ + 0	0 0 0	10,9u B 4 uB 3,4 uB	32 27 34	64-73 130 127
ROSE(204)	H	51	TRE = 63%	99	15	?	?	+	0	23 K.A.	?	Urée= 0,30
KALLMEYER (120)	H	24	48-61	90-102	16-21	?	?	+	Glyci- nurie	?	?	120
FALLS (70)	H H F	47 44 17	22 28 14	95 96 104	23 20 24	?	?	? ? ?	? ? ?	? ? ?	? ? ?	144 129 109
BLACKARD (244)	H	44	21-26	88-102	16-30	?	?	0	0	2 uB	?	?
FRAME (77)	F	35	TRP61-84%	94-110	11-20	66	?	0	Glyci- nurie	3,9-6,6uB	?	Clear. Urée : 73 Hypokaliémie
LITVACK(136)	H	40	TRP= 38%	90-102	11-20	?	?	0	0	4,8-15 uB	55	99
SCRIVER (214)	F	16	33	Nle	10-15	→	→	+	Glycil- prolinur. Glycinur.	110 KA	→	Clear. Urée : 92
BARBOUR(14)	H	30	14,1	99	20	?	?	+	0	4,5 uB	?	?
SEGAR(215)	H	28	35	Nal	9-12	50	?	0 (HGP)	300-500mg	5-11 uB	?	Cl Urée : 132
VILLANUEVA (231)	F	19	TRP=66 %	Nal	18	55	?	0	Lysinur- rie	5,5 uB	?	Normale
MAGID (161)	F H	42 16	26 24	94-104 98-92	18-25 20-25	80-210 99-140	780-1150 620-990	0 (HGP) +	0 0	4,7-5,8 uB 21-26 uB	? ?	Normale Normale
RIGGS (201)	H	27	26	96	12	136		+	0	?	?	?

COMMENTAIRES DE LA PLANCHE II

Voir aussi les observations ne comportant pas de clearance du phosphore mais comportant un certain nombre de données biologiques :

- | | | |
|------------------------|------------------|--------------------|
| - JUSTIN-BESANÇON (119 | - HENNEMAN (102) | -- BACKWIN (13) |
| - JACKSON (114) | - BOSTROM (25) | - SMITH (223) |
| - WILSON (236) | - LAFFERTY (125) | - Von TOBLER (232) |
| - WINTERS (240). | | |
-

En ce qui concerne le bilan phospho-calcique (voir PLANCHE II) :

- La constance de l'hypophosphorémie est suffisante pour justifier son emploi dans le diagnostic positif, le dépistage et l'enquête génétique ; en dehors d'une insuffisance rénale avancée elle est pratiquement toujours inférieure ou égale à 27 ; nous n'avons rencontré que quatre exceptions dans la littérature (183, 244, 241, 237), exceptions qui n'ont pas résisté à la répétition du dosage.

- La clearance du phosphore, lorsqu'elle est pratiquée est toujours supérieure à 14 et presque toujours supérieure à 15 (deux exceptions : 20 , 70).

- Le reste du bilan apporte des données beaucoup moins franches : la phosphaturie, le plus souvent non mentionnée, ne tire son intérêt que de sa comparaison avec la phosphorémie : elle est parfois normale, parfois augmentée, tout comme l'est l'hydroxyprolinurie. La calcémie est le plus souvent normale, parfois un peu diminuée ; les phosphatases alcalines parfois normales mais le plus souvent faiblement augmentées, enfin l'acide citrique plasmatique est normal (237, 215).

- Sous régime équilibré, la balance calcique est habituellement négative (139, 215, 20, 177, 120, 214, 13), mais cet état de fait est inconstant (77, 237, 125). Cette négativité

est due comme le montre l'étude au calcium radio-actif (136) à une diminution de l'absorption intestinale. La balance phosphorée suit le même schéma : habituellement négative (139, 77, 214 13), elle peut être positive (20), mais la négativité tient ici à l'élimination urinaire ; en effet, l'absorption intestinale du phosphore se fait correctement (139, 77, 215) sauf pour WILSON (237). GUNTHER (91) à l'aide du phosphore radio-actif montre qu'en réalité l'absorption intestinale du phosphore n'est bonne que lorsqu'il est ingéré isolément en dehors du bol alimentaire.

- A la déperdition phosphorée s'ajoute inconstamment un diabète rénal (146) et/ou une hyperamino-acidurie sélective sans hyperamino-acidémie. Cette hyperamino-acidurie porte sur la glycine (139, 120, 77, 241, 102, 223, 55) et beaucoup plus rarement sur la lysine (231, 223) ou la glycine et la glycil-proline (214). Glycinurie (26) et glycosurie (223) peuvent être intermittentes, ce qui doit augmenter leur fréquence par rapport aux observations présentées. L'hyperglycémie provoquée lorsqu'elle est pratiquée chez un malade sans glycosurie spontanée se révèle normale pour SEGAR (215); LICHTWITZ (139), MAGID (161) et SMITH (223). NAGEANT DE DEUXCHAISNES (177) pense que la glycosurie peut-être purement fonctionnelle et liée à l'hypophosphorémie. Cependant, l'existence dans le groupe des diabètes phospho-glucidiques, d'une véritable glycosurie rénale indépendante du trouble phosphoré sur le plan fonctionnel est certaine : RIGGS (201), grâce à la parathyroïdectomie totale, guéri complètement le syndrome phosphoré de son malade mais son intervention laisse subsister la glycosurie.

- Une hypokaliémie peut s'observer dans les formes phosphoglycinuriques (139, 77) et est parfois invoquée pour expliquer les épisodes parétiques (139).

- L'épreuve dynamique par perfusion calcique (15 Mg/kg en trois ou quatre heures selon la technique considérée) montre (Voir PLANCHE III) que la rétention calcique est faible ou normale (les chiffres allant de 25 à 85 %). Cette même épreuve provoque habituellement une diminution de la clearance du phosphore d'importance très variable selon les cas. Parfois la clearance du phosphore reste inchangée avec 15 mg/kg mais chute sensiblement à 30 mg/kg, ce qui parfois témoigne, au moins en partie, d'une baisse de la filtration glomérulaire en rapport avec l'hypercalcémie considérable ainsi créée (153, 230, 6), la clearance à la créatinine témoigne de ce fait lorsqu'elle est pratiquée simultanément (120) ce qui n'est pas toujours le cas.

La perfusion du phosphore entraîne une majoration de l'absorption calcique intestinale (237, 77), elle permet parfois d'obtenir une clearance phosphorée supérieure à celle à la créatinine (125, 214) ce qui constitue un argument en faveur d'une sécrétion tubulaire de phosphore, tout au moins dans des conditions extraphysiologiques. Elle montre un TmP abaissé au quart de la normale (14) ou à sa moitié (161).

- La perfusion d'acides aminés tels que la L-Proline donne une inhibition de la réabsorption phosphorée beaucoup plus importante que celle des témoins

- L'injection d'extraits parathyroïdiens (à des doses variables selon les auteurs, parfois non précisées, en majorité 200 u en I.V. ou en S.C.) entraîne des modifications du métabolisme phosphoré qui, à doses égales sont moindres que celles des sujets normaux (244, 76) et parfois même nulles (241, 139). Ses résultats sont controversés par MAGID (161), lequel ne trouve

AUTEURS	Technique	Rétention Calcique %	→ PS	Pu	C1P	Histologie osseuse
LICHTWITZ (139)	15mg/kg/3h	55 77	10 15			oui
NAGEANT de DEUX CHAINES (177)	15mg/kg/3h	43	4		26 → 12	oui
JUSTIN- BESANÇON (119)	15mg/kg/3h	85				
KALLMEYER (120) *	15mg/kg/3h 30mg/kg/3h	85			inchangé 27 → 7.6	?
FIELD (72)	15mg/kg/4h	id Nx			↘	?
FALLS (70)	15mg/kg/4h				24 → 21 19 → 16 16 → 14 19 → 22 28 → 7 14 → 13	?
	30mg/kg/30' **				24 → 0 19 → 8 16 → 6 19 → 6	
BLACKARD (244)	15mg/kg/3h		16 → 30 16-30		21-26 → 0	?
WILSON (236)	15mg/kg/4h	faible	0	→		oui
FRAME (76)	15mg/kg/4h	60			31 → 1	oui
LITVACK (136)	?	83			62*** → 8	?
SCRIVER (203)	?	75			inchangé	oui
HENNEMAN (102)	15mg/kg/?	45	7	↘ 165		oui
BARBOUR (14)	11mg/kg/8h			42% →		?
WHITE (241)	?				2,1 → 1	?
SEGAR (215)	10mg/kg/3h	25	6		31-41 → 14	oui
MAGID (161)	15mg/kg/3h			inc.	inchangé	?

- * la Clearance à la créatinine tombe de 112 à 47
 ** La clearance à la créatinine n'est pas précisée
 *** Chiffre calculé sur la base du TRP (chiffre inexact mais l'orientation reste valable)

aucune différence notable entre témoins et ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques.

L'histologie osseuse, classique ou par microradiographie sur os non décalcifié, fournit toujours une image d'ostéomalacie (139, 177, 237, 77, 214, 102, 215, 223). Il s'y associe fréquemment un certain degré d'ostéoporose avec travées osseuses amincies, faible nombre des ostéoblastes (139, 204, 77, 25, 237). Le marquage par la tétracycline révèle une formation osseuse diminuée (77, 231) mais l'étude au calcium radio-actif ne montre qu'un taux de formation et de résorption osseuse à la limite inférieure de la normale (177). Fait remarquable, on ne note jamais d'ostéoclastose ni d'ostéite fibreuse et l'hyperplasie parathyroïdienne, signalée par ALBRIGHT (1) chez l'enfant, ne se retrouve que de façon très inconstante (77, 102, 201, 14, 241) lors de l'intervention ou de la vérification.

L'histoenzymologie rénale est variable : FRAME (77) et SCRIVER (214) présentent des cas dont l'histologie est normale ; le dosage des succinodeshydrogénase, cytochrome-oxydase, phosphatases alcalines et acides ne révèle aucune anomalie dans le cas de WHITE (241). L'amélioration des techniques (microscopie électronique) n'a pas permis jusqu'à présent, de découvrir d'éventuelles lésions tubulaires (120).

Signalons enfin que l'étude histoenzymatique du tube digestif (iléon) est normale (236).

La vitamino-D-résistance fait partie de la définition de l'affection. Elle est bien réelle, et LICHTWITZ (139) pour son test diagnostique utilise 15 mg de calciférol tous les deux jours.

Elle est néanmoins très variable : les doses administrées avec un certain succès vont de 1,25 mg/jour (environ 50.000 u/jour, 161) à 30 mg/jour (1 million d'u, 139)

A partir d'une certaine dose quotidienne de vitamine D, se produit la première modification biologique. Elle consiste en une élévation brusque , (139) de la calciurie. Ensuite le phosphore sanguin augmente progressivement jusqu'à des valeurs limites de la normale tandis que la calciurie a déjà dépassé celle-ci. Le phosphore n'atteint une valeur normale que lorsqu'il existe une hypercalcémie et c'est alors que baisse nettement la clearance du phosphore (215, 139, 13, 161). Malheureusement la clearance à la créatinine fait de même témoignant d'une insuffisance rénale, au moins fonctionnelle (161, 25), en dehors de laquelle la rétention urinaire du phosphore ne se produirait pas (161). Il arrive parfois que la marge thérapeutique soit si réduite que l'on oscille entre hypercalcémie et hypophosphorémie sans trouver d'échappatoire (215). Le phytate de soude qui dissocierait l'effet calcique de l'effet phosphoré permettrait de résoudre le problème (139).

L'amélioration de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore (28) explique que la vitamine D positive les bilans calciques et phosphorés de manière habituelle (13, 139), bien que non constante (215)

La vitaminothérapie intense doit être poursuivie pour que l'amélioration clinique et radiologique se maintienne. Par la suite, elle peut parfois être diminuée (139) bien que, le plus souvent, cette diminution - et à fortiori l'interruption - entraîne une rechute (139, 13).

Enfin, signalons que l'hydroxyprolinurie n'est pas influencée par ce traitement ce qui constituerait pour SMITH (223) un bon diagnostic différentiel vis à vis des ostéomalacies d'apport.

Conscients des inconvénients de la vitaminothérapie, certains auteurs traitent ces malades par le phosphore. Avec 2 à 3 g de phosphore par jour, NAGEANT DE DEUXCHAISSNE (177) obtient une guérison clinique et radiologique dans un délai d'environ deux mois. L'anomalie histologique osseuse est beaucoup plus longue à se réparer : des plages ostéoïdes persistent sur les coupes après 7 à 10 mois de traitement (177). La première modification biologique constatée (177) est, outre l'augmentation de la clearance du phosphore, une diminution de la calciurie (177, 204, 77, 102, 241) ; cet effet est d'autant plus important que la calciurie primitive est plus élevée (177). Ensuite la phosphorémie se normalise (177, 136, 204) ; on assiste rapidement à une augmentation franche de l'hydroxyprolinurie (177, 136, 223) et des phosphatases alcalines (177, 223, 136), la rétention calcique sous perfusion calcique se majore, le turnover osseux augmente (177) le calcium fécal diminue (177, 204, 102, 14) et la balance calcique devient positive (177, 102, 223 77, 14). Malgré l'augmentation de la phosphaturie et de la clearance, la balance phosphorée devient également positive (177, 102, 14, 77) du fait de l'énorme apport phosphoré en provenance du tube digestif. Une hypocalcémie peut se manifester un certain temps en rapport avec le taux élevé de déposition calcique au niveau du tissu osseux (177). Après quelques semaines (223) à plusieurs mois (136) de traitement, hydroxyprolinurie et phosphatases alcalines rediminuent tandis que la calciurie réaugmente vers des valeurs normales. L'arrêt du traitement provoque l'immédiate chute de la phosphorémie (177), la négativation de

la balance calcique (223), le retour de l'hydroxyprolinurie à sa valeur de départ (223).

Bien entendu, quelques failles se glissent dans ce tableau schématique, mais un certain nombre tiennent aux conditions d'administration ; ainsi, plusieurs auteurs n'obtiennent que des résultats incomplets voir nuls. Cependant, il s'agit dans ce cas de traitement trop court (241), indéterminé (204, 161) ou à des doses insuffisantes (77, du fait d'une intolérance digestive).

L'anémie hyposidérémique engendrée par l'interférence entre absorption phosphorée et ferrique (25) se corrige bien par la thérapeutique martiale.

L'administration du phosphore n'est cependant pas sans inconvénients (intolérance digestive) et certains préfèrent l'associer à la vitamine D dans le but de diminuer la dose nécessaire et de pallier à l'hypercalciurie et l'hypercalcémie entraînées par le traitement vitaminique (25, 77). Un appoint calcique peut être souhaitable, qui diminue la phosphaturie (125) et comble les lésions considérables de la substance ostéoïde. La thérapeutique mixte, vitaminique et phosphorée, de même que la perfusion de phosphore n'influencent pas la glycosurie (214) ; le résultat inverse observé par NAGEANT DE DEUXCHAINES (177) avec le phosphore par voie buccale s'explique peut-être par l'obtention, avant et après traitement d'une flèche d'hyperglycémie provoquée très différente (nettement inférieure après traitement). De même l'hyperglycinurie éventuelle n'est aucunement modifiée par la perfusion de phosphore (214) mais serait normalisée par le traitement vitaminique (139).

Quant à la parathyroïdectomie subtotale, pratiquée par HEN-
NEMAN (102) et FRAME (77) ses résultats sont décevants. Elle ra-
mène ou non la phosphorémie à la normale mais pour un laps de
temps limité et ne supprime pas la nécessité d'un traitement vi-
taminique et phosphoré intensif. Par contre la parathyroïdecto-
mie totale (de 4 parathyroïdes normales), permet dans un cas de
RIGGS (201) la guérison totale du syndrome phosphoré. Signalons
enfin, les curieux cas de SALASSA (210) chez lesquels l'ablation
d'un hémangiome sclérosant bénin a entraîné la guérison.

Diverses hypothèses, que nous passerons rapidement en revue ont
été avancées pour expliquer la pathogénie et la physiopatholo-
gie de ces ostéomalacies :

- La théorie d'ALBRIGHT (1) pour lequel le déficit primaire
est un trouble de l'absorption intestinale du calcium entraî-
nant un hyperparathyroïdisme secondaire avec hypophosphoré-
mie et baisse du produit ($\text{Ca} \times \text{P}$).
- La théorie osseuse proposée par ENGFELDT (68) : un trouble
squelettique intrinsèque rendrait impossible la minéralisa-
tion.
- La théorie vitaminique avancée par BACKWIN (13) et reprise
grâce aux travaux de AVIOLI (11) et DELUCA (45 bis) qui, u-
tilisant la vitamine D tritiée montrent diverses altérations
de son métabolisme : insuffisance de conversion en metaboli-
te actif (11) ou peut-être mauvaise utilisation de ce méta-
bolite par les cellules cibles (65 bis) ou bien encore, aug-
mentation de la dégradation en complexes hydrosolubles inac-
tifs (65 bis)
- la théorie rénale proposée par ROBERTSON (203) reprise par
FANCONI et DENT (55) ; elle soutient l'existence d'un véri-

table "diabète phosphoré" par trouble initial du tubule rénal. La classification établie par DENT (55) sur cette base est commode à utiliser.

- Enfin, la théorie de REY, rapporté par CHELLE (37) : il existerait un déséquilibre entre phosphore intra et extracellulaire avec blocage du phosphore dans le milieu intracellulaire ; l'augmentation du phosphore, dans les cellules tubulaires rénales entraînant une diminution de sa réabsorption.

4.- LES HYPOPHOSPHOREMIES AVEC CLEARANCE PHOSPHOREE NORMALE (LE PROBLEME DES HYPHOSPHOREMIES "IDIOPATHIQUES").

Ce groupe de malades comprend cinq cas dont le bilan phospho-calcique statique est résumé dans la PLANCHE IV et les faits marquants indiqués ci-dessous :

- Monsieur PHI... M, est un homme de 38 ans sans antécédents familiaux particuliers.

Les examens biologiques éliminent un syndrome de Fanconi, un diabète phospho-glucidique ou une acidose hyperchlorémique (chromatographie des acides aminés urinaires, glycosurie, ionogramme, pH, test au ClNH_4 sont normaux) ; Il n'existe pas de cause évidente de malabsorption digestive (examen des selles grasses fécales, test au xylose, absorption du Ca radio-actif sont normaux), seule la biopsie du grêle, révèle au niveau du duodénum : "un nombre réduit de cellules caliciformes témoignant d'une atrophie nette du système glandulaire".

La perfusion calcique (25 mg/kg) fait passer la clearance phosphorée de 10 à 2 et l'index de Nordin à 0,03 ; elle provoque une rétention calcique de type ostéomalacique.

L'exploration cervicale permet de retrouver trois parathyroïdes d'allure normale; l'une d'elle est prélevée qui ne montre à l'histologie ni adénome, ni hyperplasie, le bilan biologique statique n'est pas modifié par cette ablation. Bien entendu l'origine maligne de la décalcification est exclue (vitesse de

CAS	CLP	CLCr	IN	Ca	P	CaU	citr.	Phosp. alcal.	RADIO	PONCTION-BIOPSIE DE CRÊTE ILIAQUE
PHI... H-38	12 16 10 11 17	92 94 125 108 105	+0,09 +0,15 +0,04 +0,08 +0,14	91,4	18	92	18	40 uKA	++ LM	Gros retard de la minéralisation dans un os assez peu actif
PRU... F-44	3 6	120 66	+0,01 0	92,3	20,6	268	?	0,2 uPnP		?
CAP... H-50	8 10	101 112	+0,01 +0,04	99	21,4	263	20	1,6 uPnP	++	Ostéoporose par ralentissement de l'ostéogénèse et s'accompagnant d'une atrophie médullaire notable et d'un discret retard de l'involution ostéocytaire
F. HEL... F-45	8	91	+0,06	97	19,7	138	17	1,4 uPnP	+	Image de nécrobiose résultant d'une atrophie ostéocytaire très importante
G. PAS... F-34	7 7	94 97	+0,02 +0,02	98	22,8	196	19	0,9 uPnP	+	Ostéomalacie discrète
	Clearance du phosphore	Clearance à la créatinine	Index de Nordin	Calcémie mg/l	Phosphorémie mg/l	Calcémie mg/24h	Citrémie	Phosphatases Alcalines	+ : Dérégulation ++ idem + tass Vert LM Looser-Milkman	

Le malade reçoit alors un traitement vitaminique et phosphocalcique massif pendant cinq mois et demi (Vitamine D₂ en intra musculaire : 65 ampoules de 15 mg soit environ 6mg/jour, Calcium per os 2g/jour, phosphore per os 2,5 g/jour pendant 4 mois puis 3,7 g/jour). Ce traitement améliore l'état clinique et radiologique mais ne change absolument rien au bilan phosphocalcique statique, en dehors d'une augmentation logique de la clearance phosphorée.

Madame PRU... J, femme de 44 ans, 1,63 m, venue consulter pour douleurs rachidiennes et asthénie chronique. Pas d'antécédents familiaux en dehors d'une brachyphalangie des pouces et d'un père diabétique.

Les examens biologiques : Glycosurie, chromatographie des acides aminés urinaires, test au ClNH₄ sont normaux. On note que l'hyperglycémie provoquée est de type prédiabétique.

Les fonctions digestives sont normales (examen coprologique absorption du calcium 47) ainsi que vitesse de sédimentation et électrophorèse.

Traitement : 0,5g/ jour de phosphore pendant huit mois entraînent une normalisation de la phosphorémie (31 mg/l un seul dosage !) mais l'association avec 15 mg par semaine de Vitamine D per os pendant deux autres mois ne conduit en définitive qu'à une majoration de la calciurie (Calcémie : 94 , phosphorémie 22, calciurie 928 mg/24 h).

Monsieur CAP... A, homme de 50 ans, seul antécédent notable: une crise de colique néphrétique gauche provoquée, quatre ans avant son hospitalisation .

Les examens biologiques : glycosurie, chromatographie des acides aminés urinaires, test au ClNH₄ sont normaux. L'hyperglycémie provoquée per os est de type prédiabétique.

Les fonctions digestives sont cliniquement normales.

La vitesse de sédimentation et l'électrophorèse sont normales

La perfusion calcique (25 mg/kg) fait passer la clearance phosphorée de 10 à 1 et l'index de Nordin à -0,08 ; elle provoque une rétention calcique de type ostéoporotique (la presque totalité du calcium injecté est retrouvé dans les urines) et une élévation de la citrémie à plus de 27.

Quinze jours après un traitement de 1 mois et demi par le phosphore (3g/jour), la clearance du phosphore est à 15, la phosphorémie inchangée.

Madame HEL... F Bien qu'il n'existe pas d'antécédents familiaux, l'association, chez cette femme de 45 ans, de fractures multiples spontanées ou quasi spontanées, de sclérotiques bleues d'une hyperlaxité articulaire, d'une petite taille (1,50 m), d'une surdité et d'une image histologique d'ostéoporose, pourrait évoquer une maladie de Lobstein. En réalité à condition d'exclure une association pathologique, ce diagnostic n'est pas satisfaisant ; en effet, les radiographies osseuses ne montrent pas d'augmentation franche de la transparence des os, ni d'amin-cissement des corticales : les images se résument à des fractures, des déformations osseuses, des stries de Looser-Milkman et au niveau du bassin et des espaces péronéo-tibiaux inférieurs à de multiples calcifications tendineuses et membraneuses, de plus la surdité peut s'expliquer par un traumatisme sonore survenu à l'âge de 20 ans et surtout il existe des perturbations importantes du métabolisme phospho-calcique . ces dernières sont anciennes puisque vers 13 ans, devant l'aggravation de déformations ostéo-articulaires existant depuis la première enfance, un bilan phospho-calcique révèle une hypophosphorémie à 25 mg/l.

Des thérapeutiques orthopédiques et vitaminiques (dose ?) sont entreprises en différentes périodes au cours de la maladie avec un bon effet sur l'état général et l'asthénie.

Lorsque la malade entre dans le service pour la première fois, elle n'a pas reçu de vitamine D depuis cinq ans.

Examens biologiques : outre les données du bilan phospho-calcique, on note l'absence répétée de glucose dans les urines d des 24 heures, une électrophorèse, une vitesse de sédimentation un fer sérique et une uricémies normales .

A l'examen ophtalmologique , un amincissement scléral antérieur discret, bilatéral

Le dosage de la phosphoryléthanolaminurie n'a pas été pratiqué, mais l'aspect biologique et histologique de l'affection est contre le diagnostic d'hyphosphatasie.

Traitement : La malade reçoit alors 7,5 mg de vitamine D (une seule fois) et 0,66 g de phosphore par jour / Elle est revue trois mois, onze mois et un an et demi plus tard. L'état fonctionnel et radiologique est amélioré mais le bilan phospho-calcique reste identique en dehors d'une augmentation de l'index de Nordin et d'une discrète hypocalcémie . Au 11e mois (calcémie : 93 , clearance du phosphore 10 , clearance à la créatinine : 73, index de Nordin +0,12), hypocalcémie qui persiste au 18e mois (calcémie 93,8, clearance du phosphore : 6, clearance à la créatinine : 96, index de Nordin : +0,03)

Madame PAS... G, chez cette femme de 34 ans, l'existence de rachialgies a fait demander des radiographies montrant une décalcification. Dans les antécédents, on remarque que le père a subi une cervicotomie pour hyperparathyroïdisme, lequel était en rapport avec un adénome vérifié par l'histologie. Le même sort a été réservé au frère (coliques néphrétiques) mais l'exploration cervicale fut infructueuse.

Les examens complémentaires sont normaux (chromatographie des acides aminés urinaires, test au ClNH_4 , glycosurie, électrophorèse) ; l'absorption du calcium marqué est normale-haute.

La perfusion calcique (25mg/kg) fait baisser la clearance du phosphore à 2 pour une clearance à la créatinine à 83.

Ces diverses observations illustrent l'association biologique hypophosphorémie à clearance du phosphore normale : nous avons systématiquement éliminé celles qui comportaient un facteur de malabsorption calcique si bien que ce groupe, réduit mais homogène correspond réellement à des hypophosphorémies "idiopathiques".

L'hypothèse d'un facteur "X" de malabsorption phosphorée, dont on peut penser que, entravant l'absorption digestive du phosphore, il diminue la phosphorémie et la clearance du phosphore, peut être émise. Les travaux de SCHACHTER (rapporté par CANISGIA 28) ont en effet montré, sur la muqueuse intestinale du rat, que l'absorption digestive du phosphore est un processus actif et donc dépendant de l'intégrité anatomique et fonctionnelle de cette muqueuse. La possibilité de tels troubles chez l'homme est d'ailleurs prouvée par les expériences d'absorption du radio-phosphore, notamment au cours de maladies organiques de l'intestin grêle, de cirrhoses du foie, des insuffisances rénales chroniques et de l'hypercortisisme, la liste n'étant pas close (CANISGIA). Cependant, dans ces conditions, on s'étonne de découvrir dans nos cas, une clearance du phosphore non pas abaissée comme elle le devrait, mais le plus souvent normale ou à la limite in-

féricure de la normale ; il est possible que ce fait puisse s'expliquer par l'existence d'un trouble plus diffus du métabolisme phosphoré consistant en la coexistence d'un diabète rénal phosphoré (on rapprochera ces cas de celui de Monsieur MAG... G dont l'hypophosphorémie s'est accompagnée d'une clearance phosphorée normale jusqu'à guérison d'une lambliaose intestinale. La relation de cause à effet testant à discuter) . En faveur de cette hypothèse militent l'index de Nordin et la clearance du phosphore parfois transitoirement augmentés. Cependant , dans la majorité des cas l'index de Nordin est normal, ce qui signifie que le rapport entre la clearance du phosphore et la phosphorémie est conservé et qu'il n'existait par conséquent aucun trouble majeur de l'excrétion urinaire du phosphore lorsque ces examens ont été pratiqués. En faveur de cette dernière hypothèse se trouve être la perfusion calcique qui diminue fortement la clearance phosphoré, à l'encontre des syndromes de Fanconi et pourrait témoigner d'un hyperparathyroïdisme secondaire n'étaient l'épreuve au calcium marqué, normale, la résistance au traitement intensif et l'aspect normal des parathyroïdes lors de l'exploration cervicale. Il est probable que l'épreuve d'absorption du radio-phosphore (épreuve qui n'a malheureusement pu être réalisée chez nos malades) permettra de juger la validité du postulat de base qu'est, dans ce cas, la malabsorption digestive du phosphore. La PLANCHE V résume les différences cliniques et biologiques que l'on observe entre le syndrome de Fanconi (avec ses dérivés) et les hypophosphorémies idiopathiques. Quoiqu'il en soit, ce chapitre nous conduit à envisager les hypophosphorémies observées au cours de la neurofibromatose et qui sont très voisines

Commentaires de la planche V : malgré la faible valeur statistique de ces cas trop peu nombreux, nous rapportons cependant, l'hépatomégalie, car il n'est pas impossible dans l'optique de la théorie vitaminique, que ce fait corresponde à une différence physiopathologique entre les deux syndromes hypophosphorémiques : l'on se rappelle en effet que le foie est l'un des principaux organes où s'effectue la conversion de la vitamine D en métabolite actif.

		Syndrome de Fanconi et Diabète phospho-glucidique (6 cas)	Hypophosphorémie idiopathique (5 cas)
Calcémie		Normale ou > 2 cas	Normale ou > 2 cas
Phosphorémie		>	>
Clearance du phosphore		>	Normale
Index de Nordin		>	Normal
Calciurie		Normale ou > 3 cas	Normale ou > 1 cas
Phosphatases alcalines		Normales ou > 3 cas	Normales ou > 1 cas
Acide citrique plasmatique		Normal	Normal
Glycosurie rénale		+	0
Amino-acidurie		Normale ou >	Normale
Effet de la perfusion calcique sur la clearance du phosphore		0 ou > 2 cas	> 3 cas
Histologie osseuse		Ostéoporose-ostéoporomalacie ostéomalacie	Ostéoporose, ostéoporomalacie ostéomalacie
Absorption du calcium marqué		?	Normale : 3 cas
Absorption du phosphore marqué		Normale : 1 cas	Normale : 3 cas
Etat diabétique ou pré-diabétique		Possible : 3 cas	Possible : 2 cas
Etat des parathyroïdes		Normales : 1 cas	Normales : 1 cas
Résistance au traitement		+	+
Signes Cliniques	Douleurs osseuses	+	+
	Asthénie	+	+
	Hépatomégalie	+ 3 cas	0
RADIOLOGIE	Déminéralisation	+	+
	Stries de Looser	+ inconstantes	+ inconstantes
	Calcifications tendineuses	1 cas	1 cas
	et membraneuses		

5.- MALADIE DE RECKLINGHAUSEN (NEUROFIBROMATOSE)

L'ostéomalacie au cours de la maladie de Recklinghausen a été explicitement notée et étudiée à peu près vers la même époque par LIEVRE (146) et par HERNBERG (104).

Trois cas illustrent ce chapitre ; deux d'entre eux ont déjà été publiés par LIEVRE (146, 144) en 1950 et 1959 accompagnés d'une revue de la littérature dont nous nous sommes inspirés . la PLANCHE VI résume les faits biologiques, radiologiques et histologiques observés.

Comme l'a écrit J.A. LIEVRE, la liaison entre l'ostéomalacie et la neurofibromatose est presque certaine, probablement par l'intermédiaire de deux caractères génétiques associés.

L'importance de la déminéralisation, l'hypophosphorémie considérable, la vitamino-D-résistance rapprochent fortement ces cas des ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques. L'on retrouve parfois un rapport phosphore urinaire / phosphore sanguin élevé, une glycosurie rénale ou une hyperamino-acidurie sélective (212). Nos cas possèdent une clearance phosphorée normale (M. DUB...) ou nettement abaissée (M. CUM...) associées ou non à des troubles digestifs patents ce qui conduit à les rapprocher des hypophosphorémies idiopathiques.

6.- HYPERCALCIURIES D'ORIGINE RENALE

a.- Acidose tubulaire chronique

L'acidose tubulaire chronique s'accompagne parfois d'un

syndrome de Fanconi réalisant ainsi le type IV de la classification de DENT (55) , cette association à une lésion tubulaire proximale ne doit pas surprendre outre mesure puisque les microponctions de GOTTSCHALK chez le rat ont mis en évidence une acidification progressive de l'urine primitive dans le tube proximal lui-même, et que, la majeure partie des bicarbonates est réabsorbée au niveau du tube proximal.

Quoiqu'il en soit l'acidose tubulaire "isolée" s'accompagne régulièrement d'une hyphosphorémie, d'une clearance du phosphore augmentée ainsi que d'une hypercalciurie (55).

Diverses interprétations de ces troubles ont été données : l'hypercalciurie serait liée à l'élimination sodée du fait d'un mécanisme de transfert tubulaire commun (WALSER , 234, sur le chien) ; la dissociation entre calcémie normale et phosphorémie abaissée serait expliquée par un hyperparathyroïdisme secondaire ou bien encore existerait un diabète phosphoré associé (hypothèse rapportée par de SEZE , 217) . Néanmoins, comme le montre l'administration de chlorure d'ammonium à des sujets normaux, l'hyperphosphocalciurie pourrait être due, en dehors de l'association à un syndrome de Fanconi ou à un diabète phosphoré, à l'action directe de l'acidose au niveau des cellules tubulaires rénales (132) : il n'y a en effet aucune augmentation de la filtration de ces substances, aucune intervention hormonale type thyrocalcitonine ou parathormone, ni aucune corrélation entre natriurie et calciurie (132) , ce dernier fait restant controversé (186).

Les mécanismes, tels qu'ils sont actuellement connus, de l'acido-génèse urinaire (échange des ions Na^+ contre H^+ et compé-

tition dans cet échange entre H^+ et K^+) permettent bien d'expliquer l'hypernatrémie et l'hyperkaliurie qui accompagnent l'impossibilité de produire et de maintenir un gradient normal d'ions H^+ entre le sang et l'urine (84). L'ostéomalacie entraînée par la fuite phospho-calcique présente des particularités cliniques en rapport avec les pertes urinaires : pseudo-paralysies, lithiase urinaire, néphrocalcinose (55), Réserve alcaline, pH urinaire et surtout épreuve de surcharge au chlorure d'ammonium permettent un diagnostic positif et différentiel (242)

La PLANCHE -VII- résume les principales données correspondantes aux trois malades qui figurent dans ce chapitre.

L'on constate que tous présentent un index d'excrétion phosphoré correct et une clearance du phosphore normale : la seule perturbation du bilan phospho-calcique consiste en une hypercalciurie ; surtout, si l'un d'entre eux constitue un tableau évident d'acidose tubulaire chronique évoluant depuis l'enfance, avec petite taille, déformations et hypertransparence osseuse (sans ostéomalacie : il n'y a pas ici de déperdition phosphorée), lithiase urinaire, pH sanguin très abaissé ; les deux autres sont des découvertes du test au chlorure d'ammonium, accéléré, (242)*, systématique chez des malades considérés jusqu'alors comme "hypercalciurie idiopathique", dont l'un possédait un squelette radiologiquement normal et l'autre une ostéoporose, peut-être due à une carence calcique relative associée à l'hypercalciurie. On pourrait trouver une explication à l'hypercalciurie

de ces deux malades si l'on admettait une dissociation entre le trouble de l'acidogénèse ici présent et celui de l'ammoniogénèse ici absent et susceptible ainsi de pallier à la tendance acidotique ; dans ces conditions, l'hypercalciurie constatée ne serait pas en rapport avec un possible effet direct de l'acidose.

* administration de 0,1g/kg de $ClNH_4$ de 8 à 9 h (prise étalée sur 1 h pour ne pas causer d'irritation gastrique) mesure du pH urinaire à 8h, 10h, 11h, 12h le pH u doit devenir $\leq 5,3$ dans au moins un des échantillons (mesure entre 18 et 23° par électrode de verre)

CAS	CLP	ClCr	Urée	I.N.	Ca	P	CaU	Phos	Cit	Rx	P.B. Osseuse	IONOGRAMMES Autres données cliniques, Rx, biol.
L. CAM... H - 31	9	90	0,26	+0,01	99	30,6	471	1	17	0	?	Na 147, Cl 107, K 4,9, Ra 58 vol % pH : 6,1 Epreuve ClNH4 : pathologique CN +, père CN, Uricémie : 60 mg/l
E. ADE... H - 34	4	100	0,34	-0,04	101	32	357	1,2	18	++	Ostéoporose Réaction inflammatoire subaigue moelle plasmocytose notable	Cl=105, Na=145, K=4,4 pH U 6,5 Epreuve au ClNH4 pathologique Glycosurie 0, CN = 0 ant pers : à 4 ans Tt vit et Ca pour insuffisance staturale ant. famil. = 0 carence calcique relative S.I. évoquant réellement une P.S.R. Immo-électrophorèse Normale 17 OH, 17 céto : Normaux.
R. CAT... H - 54	10	100	0,43	+0,01	96	29,5	322	2,35	20	+	Os assez épais corticales un peu étroites spongieuses larges mailles moelle mixte hématopoïèse assez riche involution cystocytaire +++ aspect d'os mort C: nécrobiose osseuse par rapide involution ostéocytaire	Ulère du bulbe CN : + ; lithiase urinaire + ant. pers. : marche à 3 ans 7 ans : retard de croissance genu valgum parésies musculaires douleurs osseuses Tt : calcique Ant. Familiaux : 0 1,30 m : brièveté des fémur surtout à droite Crosse antéro-ext des fémurs Genu valgum Cypho-scoliose coxa-Vara Taches café au lait bilatérales Pas de maladie de Recklinghausen 17 OH, 17 céto Nle, Albumine = 0 Glycosurie : 0 Examen ophtalmologique : normal pH sanguin 7,17, pH U 6,7 Epreuve au ClNH4 pathologique Cl=102, Na 144, K = 4,1

sur la réabsorption tubulaire du calcium mais avec une hyperexcrétion d'ions NH_4^+ dont LEMANN (132) a montré - quoiqu'il en soit de son mécanisme - la corrélation positive avec la calciurie au cours de l'administration de chlorure d'ammonium à des sujets normaux . Si cette hypothèse s'avère fausse, il faut considérer ces malades comme de véritables "hypercalciuries idiopathiques", dont l'association à un trouble latent de l'acidogénèse serait en faveur de l'origine rénale de cette affection.

b.- Hypercalciurie idiopathique

C'est en dosant la calciurie de malades atteints de lithiase rénale que FLOCHS (73) s'aperçut qu'un certain nombre de ces sujets présentaient une calciurie anormalement élevée. Les limites du syndrome furent précisées ensuite par ALBRIGHT (3) qui lui trouva une explication aujourd'hui rejetée . Bien entendu, l'hypercalciurie n'est idiopathique que lorsqu'aucun élément clinique ou biologique n'en vient préciser l'origine , invitant ainsi à éliminer systématiquement les différentes causes possibles d'hypercalciurie au sein desquelles figure l'acidose tubulaire chronique dont il existe, on l'a vu, des formes latentes.

Nous passerons rapidement sur les signes cliniques, qui surviennent le plus souvent chez l'individu adulte de sexe masculin (101, 122, 140) et qui sont constitués par : coliques néphrétiques, lithiase urinaire, émission d'urines parfois épaisses et blanches (140), spasmophilie et cataracte endocrinienne (122), pour insister sur le métabolisme phospho-calcique.

La calcémie est normale pour tous les auteurs mais susceptible pour LICHTWITZ (140) d'augmenter par poussées brutales et

transitoires? elle est associée ou non à des modifications de la phosphorémie ; celle-ci est basse (101) dans plus de 40 % des cas (122, 140) ; pour d'autres (63, 46) elle est normale. La hyperphosphaturie, généralement élevée (46, 140) ou normale (131, 109) est sensible aux apports calciques qui la diminuent (140).

L'association de l'hypophosphorémie et de l'hyperphosphaturie conduit LICHTWITZ (140) à trouver, sur 62 sujets, un rapport phosphore urinaire/phosphore sanguin en moyenne à 25 . L'hyperexcrétion phosphorée est responsable, malgré l'augmentation de l'absorption intestinale, de la négativité fréquente du bilan phosphoré (140). Cette clearance phosphorée élevée a pu être considérée comme répondant à un hyperparathyroïdisme (3) que l'exploration a refuté (101)

Ces différentes données biologiques sont dans l'ensemble constantes chez un même individu ; par contre, la calciurie, toujours augmentée par définition (avec élévation de la clearance du calcium) subit des variations beaucoup plus considérables que normalement en fonction des ingestas calciques (46, 140) ; sous régime hypocalorique, sa chute est donc manifeste, mais le plus souvent insuffisante pour rejoindre le taux physiologique (46, 140) ; de même , sous phytate , persiste fréquemment une calciurie résiduelle importante (140). La vitamine D ne la modifie guère (140) ce qui est controversé par KLOTZ (122).

Quant aux phosphatases alcalines, elles sont normales (46, 140).

Les bilans montrent une augmentation de l'absorption intestinale du calcium (10,, 184, 59, 140) et du phosphore qui

n'est que rarement absente (140) ; une confirmation de l'hyperabsorption calcique a été apportée par l'étude au calcium radioactif (MILHAUD cité par COTTET ,44). Cependant le bilan calcique est au total légèrement négatif (HARRISSON rapporté par LEGRAIN 131, 184, 63).

La perfusion calcique objective le plus souvent une très forte élimination du calcium injecté, supérieure à celle que l'on observe chez les ostéoporotiques (140, 173).

Le primum movens des deux phénomènes : hyperabsorption intestinale du calcium et diabète rénal calcique est depuis toujours discuté ;

- En faveur de l'origine intestinale (141, 59)

l'absence de toute vicariance intestinale en dehors de l'hypercalciurie idiopathique, l'existence de quelques malades chez lesquels le régime hypocalcique tiend le caractère normal de la calciurie sous sa dépendance, le fait que la quantité de calcium présente dans l'intestin conditionne l'absorption du calcium qui est abaissée par l'augmentation ou la diminution de la ration calcique, l'intégrité des fonctions glomérulaires et tubulaires sauf chez certains lithiasiques (73, 101, 141). L'hyperabsorption calcique conduirait à des teneurs calciques intratubulaires susceptibles de provoquer une altération fonctionnelle (141).

- En faveur de l'origine rénale (113) :

en réalité, outre l'hypophosphorémie et la clearance du phosphore parfois élevée, qui posent le problème des rapports avec les syndromes de Fanconi et les diabètes phospho-glucidiques à calciurie élevée, il arrive que l'on découvre d'autres

altérations tubulaires : diminution du seuil rénal du glucose ou perturbation du test d'ammoniurie provoquée. voir hyperamino-acidurie (122) et KLOTZ (122) admet une anomalie fonctionnelle du tubule, hypersensible aux agents qui augmentent la calciurie et hyposensible à ceux qui la freine;

de plus militent contre l'existence d'un trouble intestinal primitif, l'absence de normalisation de la calciurie sous régime hypocalcique (HARRISSON rapporté par LEGRAIN (131), voire le jeûne (63), ou l' E.D.T.A. (63) (ce malgré un calcium fécal supérieur au calcium ingéré), ainsi que l'existence d'un bilan calcique négatif (HARRISSON rapporté par LEGRAIN , 131, 184, 63).

Certains (184, 46) admettent que, selon les malades, le syndrome répond tantôt à l'un tantôt à l'autre de ces deux mécanismes, ou bien encore aux deux à la fois . Pour PARFITT (184), seules les formes rénales sont susceptibles de conduire à des lésions osseuses. Quoiqu'il en soit la déperdition calcique et parfois phosphorée conduit plus ou moins rarement à des signes cliniques ou radiologiques de déminéralisation (184, 122, 141) et l'histologie osseuse montre fréquemment des anomalies le plus souvent à type d'ostéoporose fruste (141)

Le traitement consiste au minimum pour tous les auteurs, en des cures de diurèse faites avec une eau ne contenant que de faibles quantités de calcium.

A cette thérapeutique de base peuvent s'associer :

- un régime hypocalcique : EDWARD (63) a montré qu'en passant de 1000 mg à 100 mg par jour, le régime abaisse la calciurie de 140 mg. Cette restriction n'aboutit cependant que rarement à une calciurie normale (140, 141) et risque de négativer encore le bilan calcique (59).

- le phytate de sodium : il donne des résultats qui sont inconstants et peuvent être retardés, ou transitoires (141). Le test au phytate diminue la calciurie de 45 à 48 % pour LICHTWITZ (140); COTTET (46) obtient une chute de 60 à 80 % dans la moitié des cas et de 35 à 45 % dans l'autre moitié. Le phytate augmente la phosphorémie (101) et la phosphaturie (59, 141) par l'intermédiaire du phosphore qu'il contient.
- L'administration de phosphore, qui permet, à la dose de 1,2 g/jour une réduction importante de la calciurie (allant de 89 à 305 mg par jour) dans 7 cas sur 8 (141). DENT (56) trouve cependant que le phosphate de cellulose employé isolément en dehors d'un régime hypocalcique ne présente qu'un intérêt relativement modeste. Pour PARFITT (184), les phosphates de cellulose ou de sodium agiraient en produisant une précipitation phospho-calcique sur l'os.
- Les diurétiques sulfamidés : ils diminuent la clearance du calcium et l'absorption intestinale dans 2/3 des cas (141); ils ont de ce fait une bonne action sur la calciurie bien que, chez certains sujets leur effet puisse se manifester de façon tardive ou s'épuiser (141). Pour COTTET (44) leur efficacité est comparable à celle du phytate. Avec 5mg/jour de Bendrofluazide HIGGINS (107) trouve une calciurie réduite au maximum à 35 % du taux initial. MOENS (173) avec le benzothiazide (100 mg/Jour) ou le polythiazide (2mg/jour) obtient une baisse moyenne de 37 %. Le bendrofluazide n'aurait pour HARRISSON (98) aucune action sur l'hyperabsorption intestinale du calcium et présenterait donc l'intérêt d'améliorer franchement la balance calcique. Quoiqu'il en soit, l'action de ces substances sur la calciurie est re-

tardée de quelques jours pendant lesquels les pertes sodées sont maxima, et un taux élevé de natriurie diminue leur action sur la réabsorption tubulaire du calcium (167,178).

Dans le même ordre d'idée, signalons que la diminution du sodium alimentaire peut aussi amener une réduction partielle de l'hypercalciurie (73,64) car l'élimination de ces deux cations suivrait un certain parallélisme (186). Enfin, les diurétiques sulfamidés n'influencent pas la phosphaturie (107) ce qui confirme les expériences de KUPFER sur le chien (voir chapitre :physiologie

- la cortisone n'a pas d'action particulière (101, 59, 63) ou même augmente la calciurie (184) ; le lugol fort ou la testostérone ont une action très inconstante (122)

Ces différentes thérapeutiques peuvent s'associer de façon diverse, mais une trop grande diminution du calcium absorbé par l'intestin risque de négativer fortement le bilan calcique (59) et de conduire à une déminéralisation osseuse dont le risque, en l'absence de lithiase urinaire n'est peut-être pas justifié (HARRISSON rapporté par LEGRAIN, 131), c'est pourquoi COTTET (44) n'utilise ces médications que chez les lithiasiques ou si une autre cause favorisant la lithiase s'associe à l'hypercalciurie.

Douze malades appartiennent à ce chapitre (voir PLANCHE VIII). Neuf d'entre eux possèdent une clearance du phosphore ; celle-ci se trouve élevée dans trois cas . Une hyphosphorémie franche (inf. à 27 mg/l) est retrouvée trois fois, sans qu'il y ait concordance avec les trois cas dont la clearance est augmentée. Dans ce dernier groupe on observe deux fois une hypocalcémie discrète qui pourrait constituer le stimulus d'un éventuel hyperparathyroïdisme secondaire et représente un argument

NOMS	Sexe	Age	Cl P	ClCr	Urée	Index Nordin	CaU	CaS	Ps	Phos. Alca.	Citr.	Démin. Rx	Ponction-biopsie osseuse	Autres données
DUM...	F	33	19	?	0,45	?	308	90,6	28,3	1,2uB	?	0	Défaut de minéralisation apparent ++ dans la corticale + certaine hypertrophie ostéocytaire	CN Ulcère duodénal Goutte ?
VID...	H	44	16	?	0,45	?	388	93	32	4,2uB	?	0	?	Lithiase urinaire Ulcus gastrique Addison ?
BOI...	H	43	?		0,35	?	717	97,5	21,5	3,3uB	?	0	?	CN Coliques hépat. Asthénie
CHE...	H	55	22	?	0,25	?	483	96	36	2,2uB	?	+	discrète ostéoporose	Glycosurie/24h = 0 Amino-acidurie : Nle Epreuve de Warter: N
QUE...	H	53	10	107	0,35	0,03	343	99	25,3	1uPnP	22	+	ostéoporose d'évolution relativement récente avec très discrète ostéomalacie	Asthénie CN, fils : CN Ulcus gastrique test ClNH4 : Nal étude au Ca* bilan+ et absorp. intest.
LES...	H	34	14	85	?	0,08	668	99	29	0,7uP	21	0	Discrète déminéralisation autour d'une moelle congestive	Lithiase urin. bil. asthénie, pHU=6,4 ant. Familiaux : 0
MAR...	F	16	7	?	0,20	?	297	104	38	3,6uB	29	0	?	Lithiase urin. Bil. Ionogramme : Nal sœur jumelle : CN
ROB...	F	43	13 6,3	110 83	0,30 0,30	0,05 0,01	323	97	27,6 24	1,7uP	22	0	Ostéoporose discrète	Lithiase urin. Bil. Lithiase vésiculaire Test ClNH4 : Nal Antécédents famil: 0
MAU...	F	20	12	?	0,30	?	309	100	38	?	?	?	?	Lithiase urinaire
SCH...	H	27	10	55	?	0,11	486	100	39	?	20	?	?	CN, Fact. Famil. ++
MIN...	H	42	?		0,42		433	101	31	?	?	?	?	CN, père : lith rén fils : microlithias Test ClNH4 : Nal
LED...	H	39	?		0,30		294 462	100	27,5		?	?	?	CN (1 calcul d'acétate de Ca) pHU=5,5 Glycosurie 24/h : 0

en faveur de la théorie rénale ; cependant l'un des malades dont la clearance phosphorée est normale a bénéficié d'une étude au calcium 45 qui a objectivé une majoration de l'absorption intestinale du calcium et un bilan calcique positif. Quoiqu'il en soit le faible nombre d'observations n'autorise pas la comparaison entre les différents cas divisés selon leur clearance phosphorée, l'existence d'une hypophosphorémie parfois importante pose le problème des rapports entre l'hypercalciurie idiopathique et les hypophosphorémies des ostéomalacies vitamino-D-résistantes dont certaines comportent une hypercalciurie.

Par ailleurs, on note les accidents lithiasiques quasi constants, la relative rareté de la déminéralisation radiologique et la fréquence d'une ostéoporose ou ostéoporomalacie histologique. Il semble surtout intéressant de remarquer le facteur familial qui existe dans quatre cas ; il n'est pas impossible qu'un dosage systématique de la calciurie des 24 heures dans l'entourage de ces malades permette (tout comme l'a fait le dosage de la phosphorémie dans les ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques) de découvrir un certain nombre de cas latents et une transmission génétique que LICHTWITZ (141) estime peu probable mais possible.

7.- L'HYPERPARATHYROIDISME

a.- Hyperparathyroïdisme primaire

Dans l'hyperparathyroïdisme primaire la clearance du phosphore est augmentée dans 85 % des cas et du point de vue de son importance diagnostique, cette fréquence la place au second rang des examens biologiques courants, derrière la calcémie (94 %) et avant la citrémie (77 %), la calciurie (70 %), la phosphoré-

mie (67 %) et les phosphatases alcalines (56 %) (150). De plus cette élévation est le plus souvent franche : LIEVRE (150), sur 29 cas trouve une clearance moyenne à 19, et vingt cinq de ses sujets - soit 86 % - ont une clearance supérieure à 14. Lorsque l'examen est répété chez un même malade, les valeurs obtenues montrent une assez bonne homogénéité (150). Néanmoins, comme pour toutes les autres anomalies biochimiques de la maladie, le résultat doit être confirmé (150) en observant les précautions techniques déjà vues. Notons aussi, que la clearance du phosphore, tout comme les autres données biologiques sauf la citrémie (90, 149) voit sa perturbation masquée par l'insuffisance rénale (150), ce qui est une des justifications de la clearance à la créatinine systématiquement associée. Dans cette optique, à côté de l'insuffisance rénale chronique, il faut signaler que les hypercalcémies brutales ou intenses peuvent donner une baisse de la filtration glomérulaire, (153, 230, 6) et par conséquent de la clearance phosphorée. Après ablation du ou des adénomes, la clearance du phosphore chute chez tous les malades ; les plus grandes baisses se retrouvent - ce qui est logique - chez ceux qui possédaient les plus hautes clearances pré-opératoires ; dans la moitié des cas le chiffre atteint est celui d'un hypoparathyroïdisme (18). L'analyse des chiffres fournis par BEISEL (18) montre l'absence de corrélation entre la clearance du phosphore et, respectivement, la calcémie, la calciurie l'intensité des signes osseux.

Signalons enfin, que pour le diagnostic positif de l'adénome la perfusion calcique selon la méthode de KYLE * ne présente

* mesure de la clearance du phosphore deux jours consécutifs de 8 h à 11 h du matin, entre ces deux mesures on administre le premier jour de 21 h à 24 h une perfusion de 10 mg de Calcium par kilo de poids.

pas d'avantage réel sur la simple clearance phosphorée mais pourrait peut-être en avoir pour certains diagnostics différentiels : (hyperparathyroïdisme primaire normo-calcique et hyperparathyroïdismes secondaires) (21).

Le groupe étudié ici (sélectionné sur la base d'une clearance phosphorée supérieure ou égale à 15) comprend 20 cas dont la clearance phosphorée moyenne est de 23,5 et les citrémies 16,3 et 55 (Voir PLANCHE - IX --). dans sept cas la clearance du phosphore couplée à celle à la créatine, a été répétée ce qui montre les résultats suivants :

	GIR... G	ORI... Y	ROU... A	VAU... G	BER... A	BAL... Y	GUI... R	GAD... W	CAR... A
Cl P + ClCr	17-15	11-15 12-27	22	18	13-16	36-17	18-15	9 -14	20-16
Cl P isolée			30-25	37	17			7,5-17 19-31	

On constate dans deux cas des écarts importants entre les chiffres successifs ; fait remarquable, trois de ces cas présentent au moins un chiffre normal ou limite, et l'un d'entre eux sur 6 mesures voit sa clearance phosphorée se révéler normale trois fois.

Compte-tenu de tout ceci, ainsi que de l'analyse des clearances à la créatinine correspondantes aux différents cas, on peut dire que :

- tout comme pour la calcémie, c'est la répétition de l'épreuve qui permet de diminuer le pourcentage des cas faussement normaux ; il est probable que la généralisation de cette

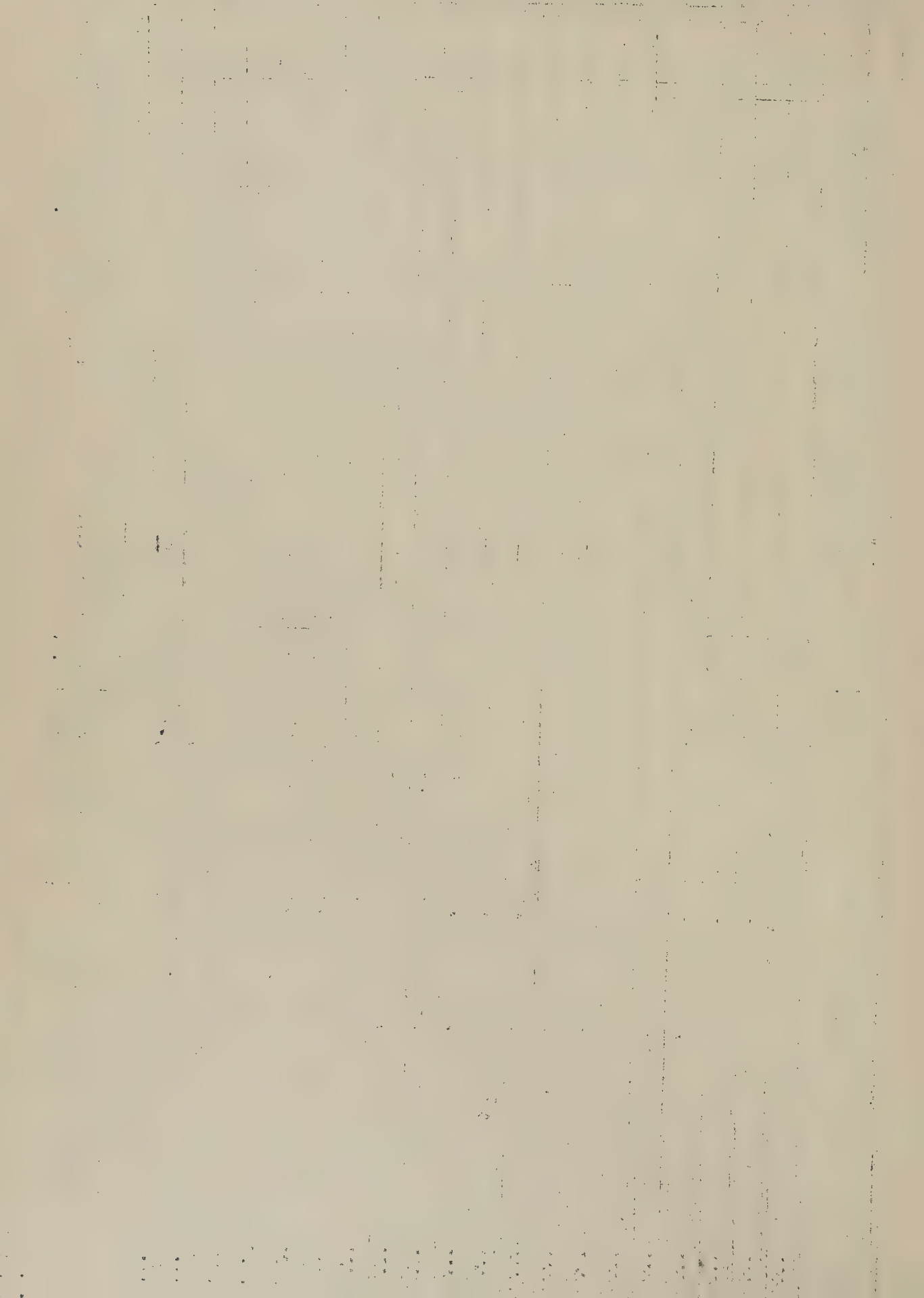
NOM	Sexe	Age	ClP	Index Nordin	ClCr	Urée	CaS	Ps	Phosp. Alcal.	CaU	Cit.	P.B. os ***	Signes osseux	Poids adénome	Signes Réniaux *	Formes cliniques	
																osseuse	os Rein Rénale
MAR...R	H	44	20,7	?	?	0,42	106	25	1 uB	259	27	?	+	?	+++		+
BEL...C	F	30	30	?	?	0,50	107	30	1 uB	356	?	?	0	?	+++		+
GIR...G	F	66	16	+0,11	96	0,40	112	24	3,5uB	380	28	0	+	1,6 g	+		+
ORI...Y	F	22	17	+0,19	64	0,27	126	26	1,8uB	332	30,7	0	0	1g	+++		+
VER...A	H	47	55	+0,59	91	0,23	116	21	?	?	27	?	+	?	+++		+
MOR...R	F	59	25	?	100	0,25	126	18	4,7uPnP	290	?	?	+++	5g	0	+	
COU...G.	H	61	26	+0,26	72	0,46	118	31	2uPnP	351	29	+	+	0,1 g	0	+	
ROU...A	F	75	25,5	+0,15	98	0,33	110	23,5	2,1uPnP	266	27	+	+	0,4 g	+		+
VAU...G	F	59	27,5	+0,22	60	0,33	127	27	?	298	42	+	+++	5g	+		+
BER...A	F	64	15,3	+0,07	92	0,26	107	25	?	200	27,3	+	+	0,5 g	0	+	
BAL...Y	F	55	26,5	+0,28	76	0,28	132	19,7	3,8uPnP	173	31	0	0	0,8 g	+		+
CHA...Y	F	76	16	+0,10	120	0,20	119	16,3	16uPnP	168	31	?	+++	4,2 g	0	+	
GUI...R	H	60	16,5	+0,09	103	0,30	118	24,7	?	326	25,5	?	0	?	+		+
GAD...	H	39	25	+0,19	110	0,20	132	17	1,8uPnP	171	27	0	0	?	0	examen systématique	
GAD...W	H	55	16,3	+0,11	66	0,42	113	29	8,2uPnP	168	40	0	++	?	0	+	
GRA...M	H	44	23,5	?	?	0,35	120	20,5	2,5uB	435	24,5	+	0	4 g	++		+
GRJ...O	F	44	28	+0,26	77	0,45	161	32	11 uB	590	28,8	?	+	?	0	+	
LEB...R	F	56	25	+0,24	100	0,26	131	21	2 uB	372	?	0	++	?	0	+	
CAR...A	H	34	18	+0,28	57	0,25	108	19	1,2uPnP	335	42	+	0	?	++		+
CAR...B	F	55	19	+0,12	112	0,30	116	22	1,6uPnP	136	28	+	+	?	+	+	

PLANCHE

- IX -

* : +++ Lithiase + néphrocalcinose ** : +++ signes nets d'ostéodystrophie fibreuse *** : 0 Ponction biopsie normale
: ++ Lithiase ou néphrocalcinose : ++ signes très évocateurs d' O.F. : + altération compatible avec OF
: + Lithiase : + aucun signe d' O.F. : ++ image d' O.F.

N.B. : tous les chiffres sont des moyennes



peut faire accéder la clearance du phosphore à un niveau supérieur dans la hiérarchie des examens perturbés au cours de l'hyperparathyroïdisme.

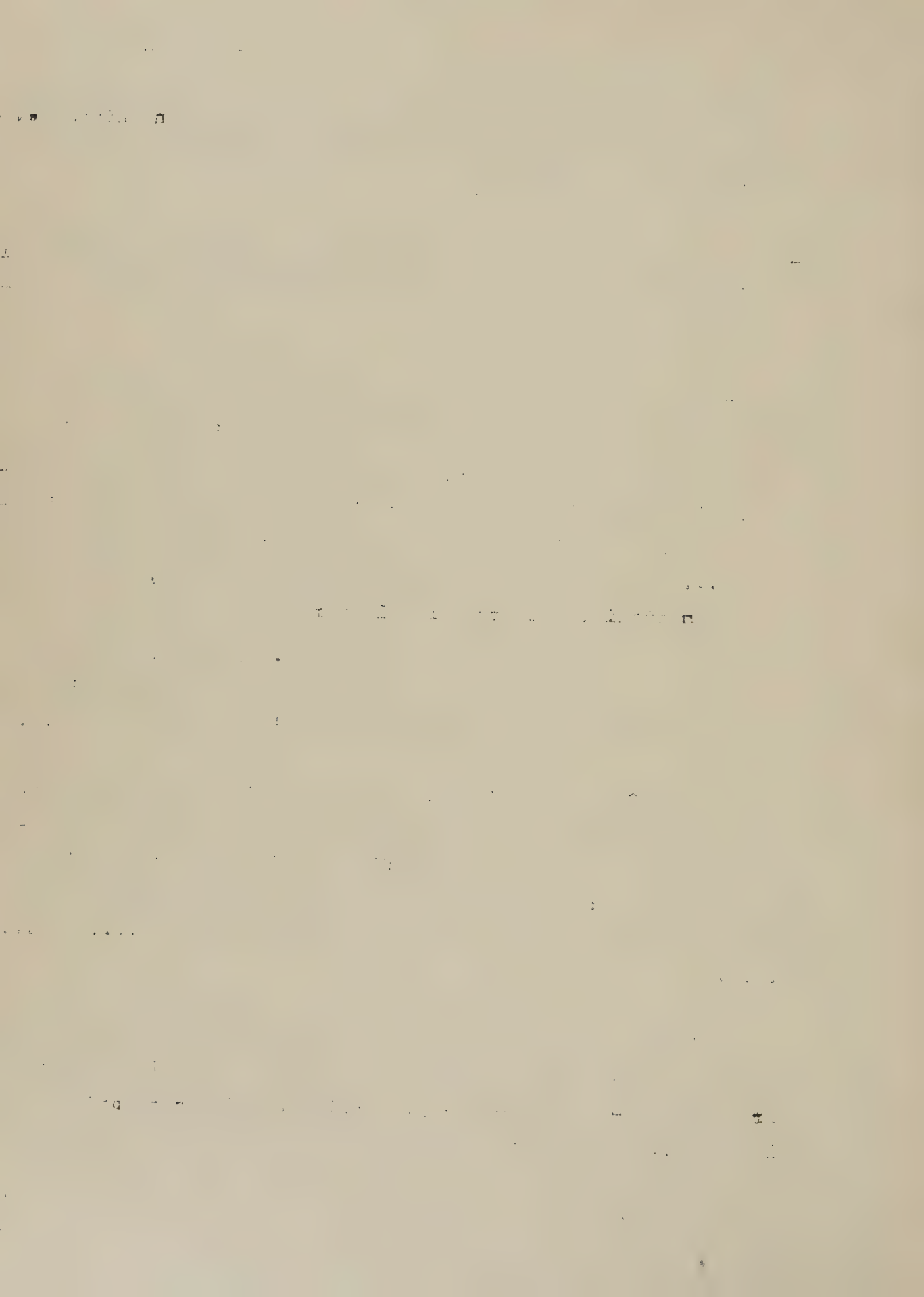
- trois résultats normaux comportant une clearance à la créatinine supérieure à 80 sont nécessaires pour constituer un argument contre le diagnostic.

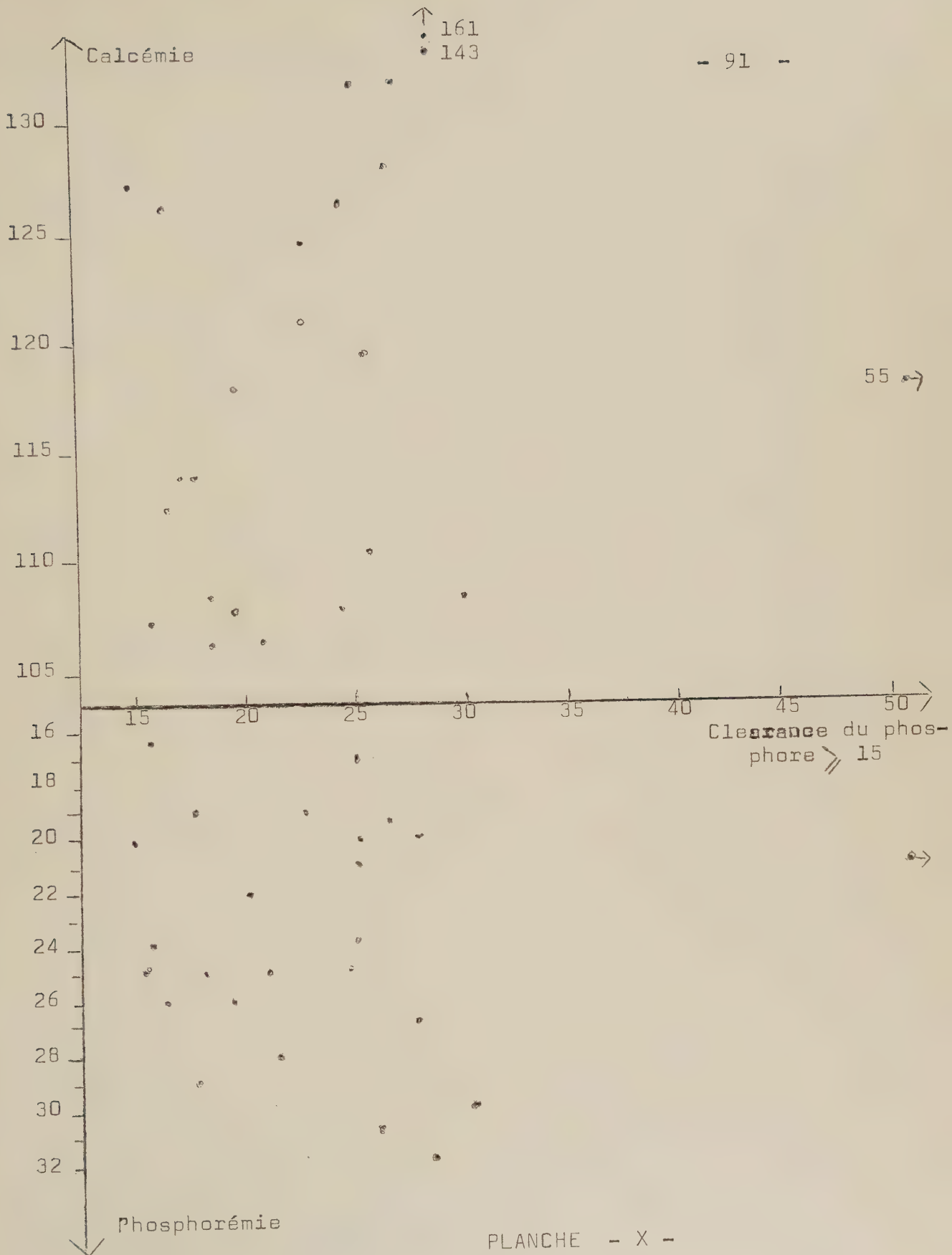
En post-opératoire, la clearance du phosphore revient dans la plupart des cas à des valeurs inférieures à 15 ; cependant :

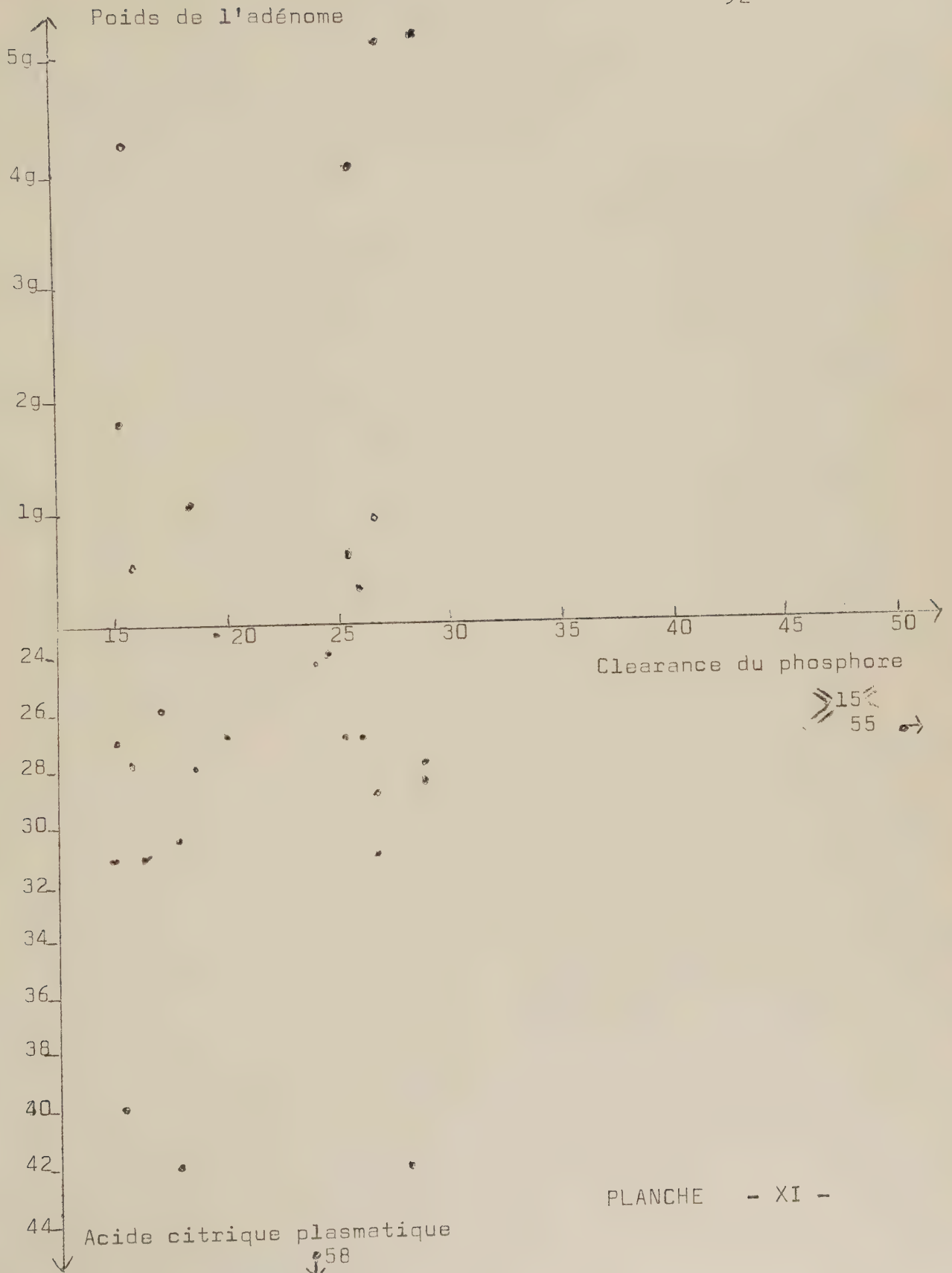
- Elle peut ne pas baisser, voir même augmenter de façon transitoire lorsqu'existait avant l'intervention une insuffisance rénale fonctionnelle en rapport avec l'hypercalcémie (Cas CHE... : Clearance normale avant l'intervention, à 20 après adénoectomie, puis retour à la normale)
- mais sa persistance à des valeurs élevées coexistant avec une insuffisance rénale organique signe la présence d'un second adénome passé inaperçu lors de l'intervention (GIR...)

Dans le même ordre d'idée, signalons qu'après une première intervention négative, l'artériographie peut apporter des arguments décisifs et se trouve justifiée par la persistance d'une clearance élevée : pratiquée trois fois dans ces circonstances elle a chaque fois montré une image anormale (Cas VER..., VAU..., GRE...).

Il n'existe pas de corrélation nette entre la clearance du phosphore et les autres éléments du syndrome biologique statique (Voir PLANCHES - X - et -XI -) : calcémie (toujours supérieure ou égale à 106), phosphorémie (inférieure ou égale à 27 dans 15 cas)







calciurie (supérieure à 300 dans 9 cas), phosphatases alcalines (élevées, le plus souvent discrètement, dans 4 cas) ou citrémie (supérieure à 25 dans 19 cas).

De même, le poids de l'adénome qui varie de 0,1g à 5g ne présente pas de rapport net avec les chiffres de la clearance phosphorée. L'index d'excrétion phosphorée est anormal douze fois sur quatorze ; les deux cas normaux correspondent à des clearances peu élevées (15,3 et 16,5) mais tout de même supérieures à la normale; en conclure au peu d'intérêt de l'index de Nordin, par rapport à la clearance, serait une erreur car il est probable qu'une sélection faite sur la base d'un index élevé eut permis de retrouver certaines clearances phosphorées normales : en effet, si l'on considère les cas pour lesquels la clearance s'est révélée normale une ou plusieurs fois, on constate que sur 5 clearances inférieures à 15, l'index se trouvait 4 fois perturbé ; il semble donc que son calcul systématique puisse réduire le pourcentage de "fausses clearances normales".

Il reste à signaler que les signes cliniques qui ont conduit au diagnostic, [par ordre de fréquence : polyuro-polydipsie (11 fois), asthénie (10 fois), douleurs osseuses (7 fois), coliques néphrétiques (6 fois), signes digestifs (nausées, vomissements, constipation : 5 fois), pyélonéphrite et infection urinaire (5 fois), amaigrissement (5 fois), nodule de la base du cou (2 fois) lithiase vésiculaire (2 fois), hématurie isolée (1 fois), examen systématique (1 fois)] , s'étalent sur un très large éventail de clearance phosphorée sauf amaigrissement important et ulcère* qui coïncident avec des clearances toujours supérieures à 25 (sous condition d'un état rénal satisfaisant); Enfin, la répartition en trois formes cliniques qualitatives : forme osseuse, rénale ou osseuse et rénale ne montre aucune corrélation

*absence de signification statistique vu le faible nombre de cas.

avec le chiffre de la clearance. Il en est de même dans une répartition en deux groupes où l'on fait apparaître l'intensité des signes osseux ou rénaux.

Quant à la comparaison avec un lot de 8 malades présentant un hyperparathyroïdisme avec clearance phosphorée normale, elle montre des chiffres auxquels on pouvait s'attendre (Voir Tableau ci-dessous) et qui confirment, en cas d'insuffisance rénale, la valeur de la calcémie et de la citrémie.

(Valeurs moyennes)	Cl P	Cl Cr	Index de Nordin	Ca S	PS	Cit.
Hyperparathyroïdisme avec clearance du phosphore ≥ 15	23,5	87,8	+ 0,20	120,3	23,9	30,3
Hyperparathyroïdisme avec clearance du phosphore < 15	8,8	77	+ 0,03	123,5	30,9	33,8

b.- Hyperparathyroïdisme secondaire

Sa réalité est bien établie (148) ; c'est lui qui est à l'origine des clearances phosphorées - inconstamment - élevées que l'on observe au cours des ostéomalacies, des ostéoporomalacies et des ostéoporoses.

Dans les ostéomalacies d'apport, (en l'absence d'insuffisance rénale ou d'hypoparathyroïdisme associés), il se marque par (137) une phosphorémie basse, inversement proportionnelle à la calcémie, un rapport phosphore urinaire/phosphore sanguin augmenté, des modifications biologiques particulières lors de la vitaminothérapie (Hypoparathyroïdisme vitaminique de LICHTWITZ, 138),

l'association au tissu ostéoïde d'une fibrose médullaire et d'une résorption ostéoclastique . Une démonstration typique de ces faits se retrouve dans une observation de BORDIER (24).

L'anatomo-pathologie confirme d'ailleurs la signification de ces modifications biologiques et histologiques puisqu'elle révèle alors régulièrement une hyperplasie des parathyroïdes (15). Lorsque l'hyperparathyroïdisme manque ou qu'il existe même des signes biologiques d'hypoparathyroïdisme (en l'absence d'insuffisance rénale), on accuse habituellement soit un épyïsment de ces glandes du à leur surmenage (KLOTZ rapporté par BLOCH-MICHEL, 23), soit une perte de l'efficacité de la parathormone vis à vis de ses organes cibles (FOURMAN rapporté par BLOCH-MICHEL, 23). Quoiqu'il en soit cet hyperparathyroïdisme est secondaire à l'hypocalcémie entraînée par le manque de vitamine D, lui-même en rapport avec une carence ou une malabsorption d'origine gastrique, hépato-biliaire, pancréatique ou intestinale ; par ailleurs, il n'est pas impossible que le manque de vitamine D et l'hypocalcémie soient des facteurs susceptibles par eux-mêmes de majorer la perte urinaire du phosphore (voir Chapitre Physiologie).

Au cours des ostéoporoses ou des ostéoporomalacies d'origine digestive ou hormonale, la carence d'apport ou d'absorption calcique entraînerait un hypoparathyroïdisme réactionnel.

L'insuffisance rénale peut entraîner une ostéomalacie d'apport, due essentiellement à la réduction de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore peut-être sous la dépendance d'une inhibition de l'action de la vitamine D au niveau de l'intestin (10) ou d'un trouble du métabolisme de la vitamine D (54)

Il est vraisemblable que l'acidose favorise aussi la déminéralisation (154, 2, 205, 207, 134) ; l'hypocalcémie ainsi provoquée a pour conséquence le développement d'un hyperparathyroïdisme secondaire qui contrebalance la baisse de la clearance phosphorée due à l'insuffisance rénale (29) ; Néanmoins, lorsque l'insuffisance rénale est suffisamment avancée, cet hyperparathyroïdisme voit son efficacité diminuer : GERSHBERG (83) a en effet montré qu'une clearance à la créatinine située entre 20 et 50 ml/mn donne une réponse normale lors d'une injection de parathormone, au dessous de 20 ml/mn une diminution de cette réponse, et au-dessous de 10 ml/mn aucun effet ; ainsi, la clearance du phosphore est de peu d'utilité pour le diagnostic différentiel entre les hyperparathyroïdismes primitifs compliqués d'insuffisance rénale et les insuffisances rénales avec hyperparathyroïdisme secondaire. Le problème est parfois, d'autant plus difficile à résoudre (Voir les observations de Mc PHAUL, 160, DAVIES, 51, LUDWIG, 158, GOLDEN, 86, GLANVILLE, 85) qu'une authentique tumeur (adénome, voire cancer) peut se développer à partir d'une hyperplasie et qu'une hyperplasie pourrait coexister à côté d'un adénome ayant entraîné des troubles rénaux susceptibles de la provoquer. Tout ceci revient à insister sur l'importance de l'étude chronologique des modifications biochimiques, la valeur de l'hypercalcémie en faveur de l'existence - isolée ou non - d'un adénome, la recherche systématique des quatre parathyroïdes lors de l'exploration cervicale si elle a lieu.

Sont étudiés dans ce chapitre trente trois cas d'ostéomalacies ou d'ostéoporomalacies dites d'apport * (Voir PLANCHE - XII - .

* un certain nombre ont été sélectionnées à partir du travail de Ph BRIFFOD, étude de 50 cas d'ostéomalacie, non publié.

N°	NOM	Sexe	Age	CaS	Ps	CaU	Pu/Ps	Urée	ClCr	CLP	Index Nordin	Cit.	Phosp. Alcal.	Prot.	HISTOLOGIE	ETIOLOGIE
1	YAM.	F	43	92	21,5	21,7	25	0,15	?	7	?	?	4,2	72	Ostéomalacie	Carence
2	LER.	F	71	85	28	30	40	0,35	?	5	?	?	13	?	Ostéomalacie	Carence
3	HUG.	F	83	86,7	22,3	40	26	0,15	85	13 11	+0,09	28	8	74	Ostéomalacie	Gastrectomie, cholécystectomie carence diarrhée
44	SOL.	F	66	84	24	75	50	0,30	?	14 8	?	29	23	59	Ostéomalacie	Gastrectomie Carence, diarrhée
5	JOU.	F	69	64	30	54	29	0,25	?	10	?	?	8	63	Ostéomalacie	Gastrectomie Stéatorrhée
6	RUF.	H	60	88	21	53	14	0,26	77	15	+0,15	23	6,3	82	Ostéomalacie	Gastrectomie
7	SER	F	63	78,7	26,5	47	31	0,30	?	13,5	?	26	14	69	Ostéomalacie	Stéatorrhée
8	HIR.	F	73	87	30	42	16	0,30	?	3	?	?	?	?	Ostéomalacie	Stéatorrhée
9	DEB.	H	62	53	36	19	24	0,25	108	9	+0,02	15	5,2	75	Ostéomalacie	Stéatorrhée (int au gluten)
10	LAR.	F	68	96	39	37	15	0,35	64 130	6 11	-0,04	27	3	?	Ostéomalacie	Myxoedème Cholécystectomie
11	LAN.	F	82	68,5	26,5	79	?	0,35	58	19	+0,14	?	?	?	Ostéomalacie	Carence
12	MAI.	F	69	93	34	166	35	0,45	61	11	+0,07	?	2,1	59	Ostéoporomalacie	Carence + Cirrhose
13	HUT.	F	71	88	26	137	88	0,30	?	14	?	?	2,2	?	Ostéoporomalacie	Carence + Cholécystectomie
14	DUF.	F	74	59	27	78	8	0,30	?	2,7	?	?	2,6	?	Ostéoporomalacie	Carence + achlorhydrie
15	FOU.	F	47	102	27,5	233	27	0,33	117	6	-0,03	26	1,4	72	Ostéoporomalacie	Carence + achlorhydrie
16	LAL.	H	54	96	24	54	23	0,22	91	9	+0,03	20	1,7	66	Ostéoporomalacie	Gastrectomie Diarrhée
17	COL.	F	63	88	28	29	18	0,20	?	15	?	?	6	85	Ostéoporomalacie	Stéatorrhée; carence achlorhydrie

N°	NOM	Sexe	Age	CaS	PS	CaU	Pu/Ps	Urée	CLCr	CLP	Index Nordin	Cit.	Phosp. Alcal.	Prot.	HISTOLOGIE	ETIOLOGIE
18	LED..	F	54	93	27,3	81	15	0,25	94	12	+0,06	?	6,5	?	Ostéoporomalacie	Gastroduodénite
19	SCH..	F	56	99	33	149	40	0,44	84	10	0	16	1,7	75	idem	Jéjunite - sprue ?
20	DRO..	F	61	101	37	195	26	0,35	?	6	?	27	4,2	72	idem	Colite
21	GRI..	F	55	98	31	99	25	0,20	?	15	?	?	3,5	84	idem	Achlorydrie
22	CAF..	F	62	97	34	103	17,5	0,18	83	9	+0,01	26	1,2	?	Ostéoporomalacie	Achlorydrie
23	SUD..	F	55	98	42	138	18	?	?	42	?	?	1	?	Ostéoporomalacie	Corticothérapie Grossesses multiples
24	BOU..	H	47	103	26,6	190	41	0,30	120	20	+0,09	19	1,6	?	idem	Diarrhée chronique
25	LEV..	H	35	98	36	192	?	?	107	13	0	17	3,1	?	idem	Cirrhose
26	BEL..	H	36	94	29,6	145	19	0,35	117	35	+0,09	?	1,1	70	Ostéoporomalacie	Gastrite atrophique
27	BAR..	H	71	97,7	30,4	277	17	0,46	?	17	?	?	3,6	75	idem	Cirrhose
28	ROE..	H	74	100	28,6	242	22	0,36	?	15	?	30	3,3	?	Ostéoporose	Gastrectomie
29	CAU..	F	63	100	21,3	221	19	0,44	80	6	+0,02	16	1,3	?	Ostéoporomalacie	Corticothérapie
30	CAP..	H	42	98	23	107	44	0,27	95 100	11 13	+0,05	18	4,8	?	Ostéoporose	Cushing
31	ASP..	H	36	78	49	30	9	?	15	11	+0,54	15	4,6	75	Ostéomalacie	Insuffisance rénale
32	HIL..	H	35	82	22	133	72	0,58	34	14	+0,36	27,3	4,3	74	Ostéomalacie	Insuffisance rénale
33	FOU..	H	38	62,6	54	80	26	1,7	33	6	+0,03	18	2,9	74	Ostéomalacie	Insuffisance rénale

Les étiologies en cause sont données par le tableau ci-dessous, où la somme des fréquences relatives dépasse 100 % du fait de l'association fréquente de diverses étiologies .

ETIOLOGIE	Nombre de cas	Pourcentage
Carence et grossesses multiples	10	35 %
Gastrectomies	6	18 %
Stéatorrhées - diarrhées	9	27 %
Achlorhydrie - gastrite atrophique Gastroduodénite	7	21 %
Cholécystectomie	3	9 %
Cirrhose	3	9 %
Insuffisance rénale	3	9 %
Colopathie	1	
Corticothérapie ou Cushing	3	9 %

L'aspect biologique correspondant est le suivant :

(Valeurs moyennes)	Ca S	P-Ser.	CO ₂ P	Citr.	Phosph.
Gastrectomies	86,4	27,9	12,1	26	8,3
Stéatorrhées	76,1	30,1	10,1	20,5	8,3
Achlorhydries	94,8	29,5	9,5	26	2,9
Cirrhoses	96,2	33,4	13,6	17	2,9
Insuffisances rénales	74,2	41,6	10,5	20,1	3,9

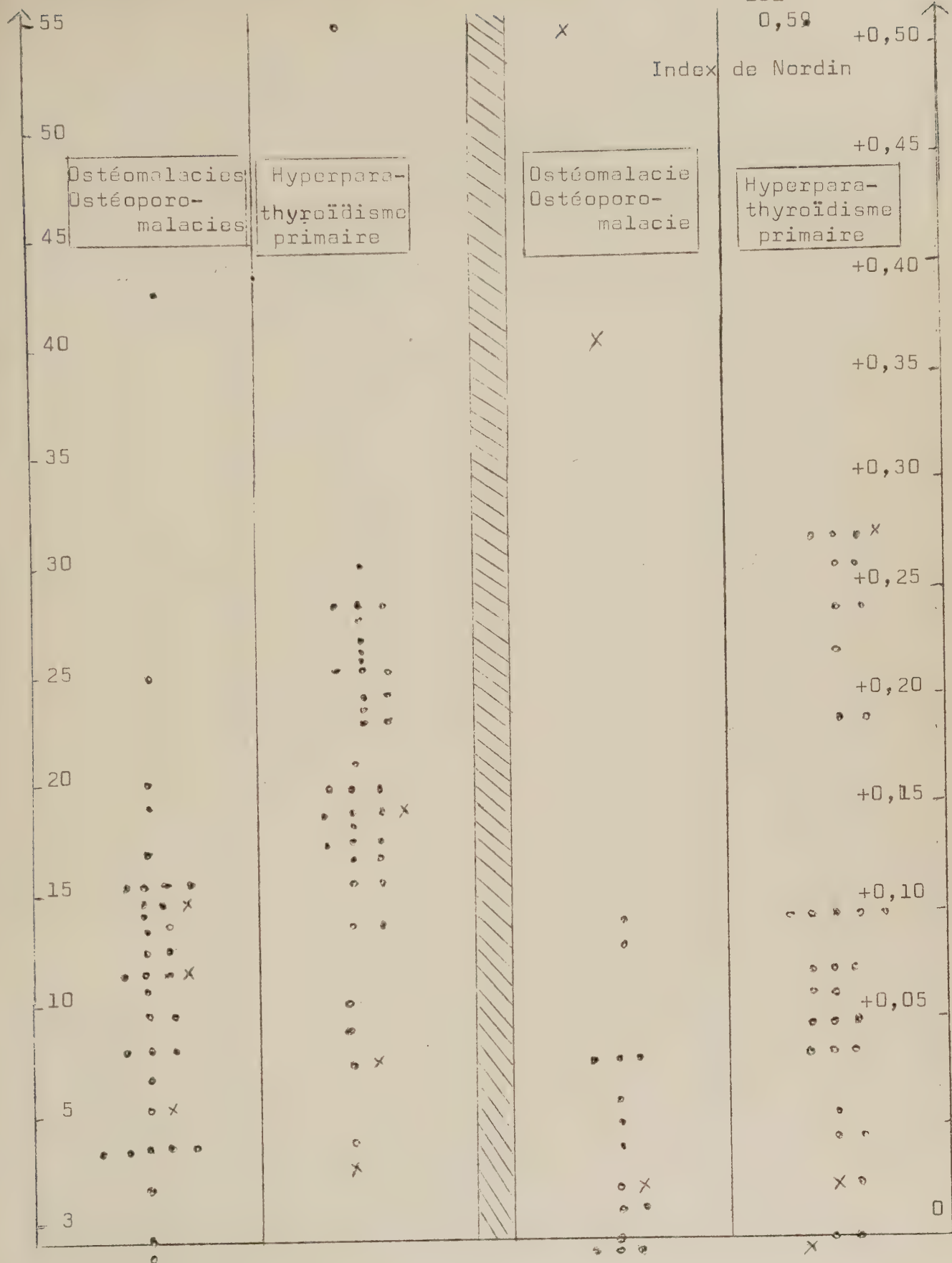
il montre que c'est au cours des insuffisances rénales et des

stéatorrhées que s'observent les calcémies les plus basses ; par contre, ce sont les gastrectomies qui ont le monopole de l'hypophosphorémie . Quant à la clearance du phosphore, elle est normale pour toutes les étiologies y compris gastrectomie. Enfin on constate, que seules les cirrhoses offrent un bilan entièrement normal.

Les stigmates d'un hyperparathyroïdisme secondaire sont souvent retrouvés : la phosphorémie est inférieure à 27 dans 11 cas (environ 37 %), la clearance du phosphore supérieure ou égale à 15 dans 9 cas (environ 23 %), la citrémie supérieure à 25 dans 9 cas sur 19 (environ 47 %) ; de même, si entre hyperparathyroïdisme primaire et ostéo(poro)malacies , on compare les chiffres des clearances du phosphore, phosphorémies et citrémies ainsi que l'index de Nordin on constate un recoupement relativement important (voir PLANCHES - XIII - et - XIV -) . Si l'on partage les valeurs biochimiques en deux groupes déterminées par leur clearance phosphorée, on obtient les résultats suivants :

	Calcémie	Phosphorémie	Citrémie	Phosphatases alcalines
Clearance du Phosphore ≥ 15	95,2	29,3	24	3,3
Clearance du Phosphore < 15	86,2	29	22	5,5

qui objectivent la normalisation de la calcémie sous l'influence d'un hyperparathyroïdisme secondaire dont témoigne la clearance du phosphore supérieure à 15. L'histologie osseuse confirme les données de la biologie puisqu'elle révèle dans 20 % des cas un certain nombre d'aspects appartenant à l'hyperparathyroïdisme (PLANCHE - XV -) . Lorsque l'ostéomalacie est due à une in-



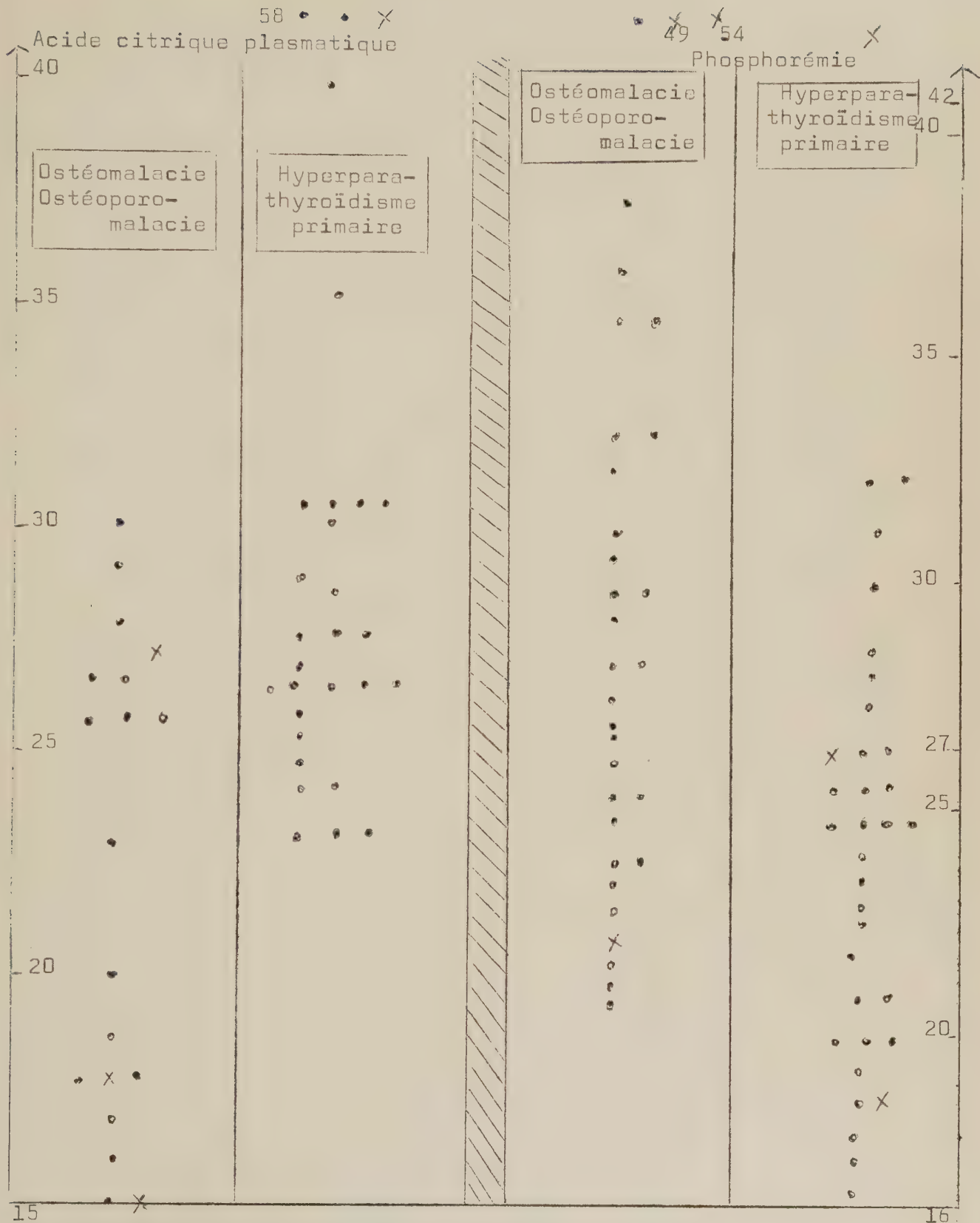


PLANCHE - XIV -

x : Insuffisance rénale

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	31	32	33
Plages immatures	+						+		+	+	+			+				+	+	+		+			+	
Bordures ostéoïdes	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+					+	+		+		+	+	+	+
Endoste burgescent			+			+		+	+							+		+	+	+					+	
Ostéoblastose		+					+		+		+							+						+		
Irrégularité des travées	+						+	+							+											
Lacunes de résorption	+						+				+							+						+		
Ostéoclastes nombreux																										
Bandelettes conjonctives	+						+											+						+		
Corticale étroite											+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Travées grêles											+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Atrophie ostéocytaire																+										

suffisance rénale, la clearance du phosphore est normale, par contre l'index de Nordin est capable de démasquer l'hyperparathyroïdisme secondaire : il est en effet franchement pathologique deux fois sur trois.

La valeur de la clearance pour le diagnostic d'hyperparathyroïdisme est faible (23 %) si on la compare à celle de la phosphorémie (37 %) et surtout à celle de la citrémie (47 %).

Il est néanmoins intéressant de se demander si cet hyperparathyroïdisme est seul en cause dans les 10 cas dont la phosphorémie est inférieure à 27. Pour ce faire, il suffit de considérer l'index d'excrétion phosphorée ; celui-ci est normal cinq fois sur six, ce qui signifie que la relation habituelle liant la clearance phosphorée à la phosphorémie est conservée ; autrement dit que l'incidence de l'hyperparathyroïdisme est faible et que l'hypophosphorémie est due, tout au moins en partie, à une autre cause représentée par une malabsorption digestive du phosphore. L'argument aurait, bien entendu, plus de poids si l'index avait pu être calculé dans les trois cas dont la clearance phosphorée est inférieure à la normale. Néanmoins, dans ces trois cas, l'association d'une clearance basse avec une phosphorémie normale ou normale basse fait penser que l'hyperparathyroïdisme, habituellement invoqué pour expliquer les clearances basses, n'est ici, pas seul en cause et que s'y associe un trouble de l'absorption digestive du phosphore ; enfin, dernier argument : la comparaison de l'hyperparathyroïdisme primitif et de l'hyperparathyroïdisme secondaire montre que la clearance du phosphore est un meilleur test que la phosphorémie pour le premier et inversement pour le second. Ceci ne peut se comprendre que si l'on admet l'existence d'une malabsorption phosphorée associée au

cours de certains hyperparathyroïdismes secondaires.

Les épreuves d'absorption du radio-phosphore, dont la pratique tend à s'étendre, permettront sans doute une étude plus précise de ces différents facteurs.

8.- SYNDROME DU LAIT ET DES ALCALINS

Dans sa forme intermédiaire, type CUTHBERT-COPE, il comporte parfois, à côté d'une phosphorémie normale au cours des poussées et plutôt basse entre celles-ci, une clearance du phosphore normale ou légèrement élevées qui s'abaisse au cours des épisodes d'insuffisance rénale (151). Le même phénomène est rapporté par VAN YPERSELE de STRIHOU (229) avec une clearance du phosphore à 28. La Clearance du phosphore n'est donc parfois d'aucun secours pour trancher le difficile problème de diagnostic différentiel que pose dans certains cas l'hyperparathyroïdisme.

Nous décrirons un cas déjà publié par J.A. LIEVRE (151) en 1967. :

Il s'agit d'un homme de 60 ans, ulcéreux gastrique, ingérant depuis 10 ans un paquet de 15 g d'une poudre alcaline (contenant pour 100 g : bicarbonate de sodium 52g, carbonate de Calcium 41 g, phosphate tricalcique 2g, hydroxyde de magnésie 3g, oxyde de titane 2g) tous les trois à quatre jours, voire tous les jours en période douloureuse, associé à l'absorption quotidienne de 2 à 3 litres de lait.

L'évolution clinique est marquée par la survenue épisodique d'une insuffisance rénale aiguë "fonctionnelle", avec vomissements, déshydratation, troubles psychiques, réagissant parfaitement à la réanimation.

Une épreuve de charge avec 30 g de carbonate de calcium et 1,5 litre de lait par jour a permis d'étudier de façon commode les modifications biologiques survenant au cours du syndrome,

en même temps qu'elle fourbissait la confirmation du diagnostic.

Les résultats sont consignés ci-dessous selon un ordre chronologique :

	Carbonate de Calcium + lait	Régime normal + 20 mg de Cortancyl
Calcémie	115-112-145-121-124	114-107-110-109-108- 107 105-104-107-105-104-103
Phosphorémie	34 - 36 - 36	35 - 30 - 27 - 25 - 26 -24
Calciurie des 24 h	210 - 12 - 16	215-228-230-292-198-169 167-152-256-216-198-156
Phosphaturie des 24 h en P		663-719-680-872 785-785-1002-894
Clearance à la Créatinine	60 - 54 - 27	28 - 50 - 46 - 86
Clearance du Phosphore	13 - 7 - 7	10 - 11 - 14 - 23
Réserve alcaline	50 - 50 - 72	64 - 54
Natrémie	147-141-146	140 - 141
Chlorémie	109 - 100 - 87	94 - 103
Kaliémie	4,5 - 4,6 - 3,8	3,7 - 4
Index de Nordin	+0,10 - 0 - +0,13	+0,23 -+0,13- +0,73 +0,19

Auparavant, en dehors de toute épreuve de charge, sous régime normal, en l'absence de traitement corticoïde et alors que le sujet se trouvait dans un état rénal satisfaisant, les chiffres suivants avaient été obtenus

		Moyenne
Calcémie	103-103-102-104-108	104
Phosphorémie	32-34-32-32	32,5
Calciurie des 24 h	203-193-211-188	200
Phosphaturie des 24 h (enP)	715-880-1199-1090	946
Clearance à la créatinine	73	
Clearance du phosphore	20	
Index de Nordin	+0,16	

Ces résultats montrent que, en dehors des poussées d'insuffisance rénale, calcémie, phosphorémie et calciurie sont normales par contre la clearance du phosphore est augmentée ainsi que l'index d'excrétion phosphorée. Pendant les crises aiguës, le calcium sanguin augmente beaucoup et la phosphorémie un peu tandis que la calciurie ainsi que les clearances de la créatinine et du phosphore chutent.

Au cours de la période post-critique, les résultats sont intermédiaires; l'hypophosphorémie obtenue se trouve être très vraisemblablement en rapport avec la corticothérapie.

L'origine de l'élévation spontanée de la clearance du phosphore et de l'index de Nordin n'est pas claire :

- un hyperparathyroïdisme est exclu : en effet, l'exploration cervicale réalisée devant l'association ulcère-polyurie (3 à 4 litres/jour)-asthénie - douleurs articulaires - déminéralisation osseuse (avec tassements vertébraux) - hypercalcémie et citrémie élevée (30 mg/l et 27 mg/l), chez ce malade qui niait l'ingestion alcaline, fut infructueuse : trois parathyroïdes macroscopiquement normales, l'une d'elle prélevée et d'histologie normale ; de plus, l'épreuve au calcium marqué (pool calcique normal) et la biopsie osseuse (ostéoporose pure) n'étaient pas en faveur de ce diagnostic.
- une lésion tubulaire rénale entraînée par l'hypercalcémie est également très peu probable : les lésions anatomiques lorsqu'elles existent prédominent au niveau du tube distal (RICHEL) et qui plus est le malade ne présentait aucune hypophosphorémie spontanée.

- l'alcalose ne peut être en cause puisqu'inexistante en dehors des poussées.
- de même la courbe d'hyperglycémie provoquée de type para-diabétique ne suffit pas à rendre compte de cette élévation.

En définitive, l'hypothèse qui semble la moins mauvaise reste celle d'une hypervitaminose D, ou plutôt d'une hypersensibilité à la vitamine D (car l'apport vitaminique ne fut en somme que de 15 à 120 u / jour).

Quant à la baisse de la clearance phosphorée survenant au cours des poussées, elle s'explique aisément par l'hypercalcémie entraînant une atteinte fonctionnelle rénale réversible.

9.- L'HYPERCALCEMIE PARA-NEOPLASIQUE

Quatre cas, sélectionnés sur la base d'une clearance du phosphore supérieure à 15 et dont le bilan phospho-calciqye figure sur la PLANCHE - XVI -, composent ce paragraphe. Ils sont extraits d'une série de cas d'hypercalcémie cancéreuse où la clearance du phosphore a été mesurée (31).

Le siège de la tumeur primitive est variable : cerveau (méninges), oesophage, sein, vessie ; dans un cas il n'a pu être déterminé avec certitude, l'histologie osseuse affirmant cependant l'origine glandulaire.

Les circonstances de découverte ont été une fois l'apparition de métastases osseuses, chez un sujet suivi après traitement de son cancer primitif (Cas 3) ; les métastases osseuses ont été révélatrices une fois chez un sujet dont la tumeur primitive

	CAS	- SEXE -	AGE	
	GUI... C F - 39 (1)	DEL... P H - 44 (2)	SZW... F F - 52 (3)	SLE... A H - 53 (4)
Tumeur	Cerveau (méningiome)	Oesophage	Sein	Pancréas ??
Métastases Osseuses	0	+++	+++	+
Calcémie	143	148	152	117
Phosphorémie	29	35	40	37
Calciurie des 24 heures	?	197	427	80
Clearance du Phosphore	29	33	16	19
Clearance à la Créatinine	125	140	27	100
Citrémie	29	30,4	27	22
Phosphatases Alcalines	?	2,5 uPnP	2,5 uPnP	1,5 uPnP
Index de Nordin	+ 0,15	+ 0,11	+ 0,52	+ 0,12

n'était pas connue (cas 4) ; enfin, par deux fois (Cas 1 et 2) ce sont les manifestations cliniques de l'hypercalcémie qui ont conduit à la découverte de la tumeur originelle, manifestations parfois dramatiques et probablement déclenchées par la prise de vitamine D comme dans le cas N° 1.

Le bilan biochimique montre une calcémie, qui, par définition est élevée dans tous les cas, une phosphorémie et des phosphatases alcalines normales, une calciurie variable, un index de Nordin augmenté, une citratémie à peu près parallèle à la calcémie.

Jugés sur la calcémie, les divers traitements médicaux offrent des résultats variables : le cyclophosphamide administré dans les cas 2 et 3 (dose 100 à 200 mg/jour) est sans effet, la corticothérapie à dose forte (Cas 1, 2, 3, 4) ramène la calcémie du cas 1 à 120 mg/l, elle est sans action chez les autres malades ; la perfusion intra-veineuse de phosphates (3 grammes par jour) utilisée une fois (Cas 2) a fait baisser la calcémie de 27 mg/l mais a dû être interrompue au bout de sept jours à cause d'une calcinose veineuse ; la calcitonine enfin est restée inopérante dans le cas 2 mais a permis dans le cas trois une normalisation progressive de la calcémie qui s'est ensuite maintenue dans les limites physiologiques pendant neuf jours. Lorsqu'elle est possible l'ablation de la tumeur entraîne la guérison du syndrome biologique (cas 1).

La pathogénie des perturbations biochimiques est intéressante à considérer :

- la destruction directe du tissu osseux par l'envahissement cancéreux ne rend pas compte de tous les faits

observés : dans le cas 1, aucune métastase osseuse radiologiquement décelable ne peut expliquer les perturbations biologiques, et dans tous les cas se retrouve une augmentation de l'index de Nordin c'est-à-dire une diminution de la réabsorption rénale du phosphore.

- une hypersensibilité à la vitamine D ou à ses métabolites est suggérée par le cas 1 : l'hypercalcémie a en effet été déclenchée par la prise d'ATIO dont une nouvelle cure, après guérison chirurgicale n'a pas entraîné d'hypercalcémie.
- les parathyroïdes ne jouent vraisemblablement aucun rôle : elles ont été vérifiées dans le cas 2 et se sont avérées normales.
- plus plausible semble être l'intervention de polypeptides sécrétés par ces tumeurs et possédant une action voisine de la parathormone ; des composés très proches de la parathormone ont, en effet, été découverts au cours des hypercalcémies d'origine tumorale (133, 227, 67, 22) et cette hypothèse rend bien compte des perturbations de l'excrétion urinaire du phosphore observées dans nos 4 cas.

Nous n'avons cependant aucune explication valable à la conservation d'une phosphorémie normale.

10.- LE DIABETE

Au niveau du tube proximal, la notion physiologique de substance compétitive (voir chapitre physiologie) laissait prévoir la possibilité d'une augmentation de l'élimination urinaire du phosphore au cours du diabète.

La PLANCHE - XVII - présente 7 cas de sujets diabétiques ;

NOMS	Sexe	Age	DIABETE	CaS	Ps	Ca ^{24h}	Urée	ClCr	Cl P	Index Mordir	RADIOLOGIE	HISTOLOGIE OSSEUSE	FACTEURS ASSOCIÉS
COL...Jr	H	64	mal équilibré	96	28	105	0,20	110	18	+0,08	Normales	?	0
BAR...G	F	69	non traité	102	35	110	0,40	?	19	?	normales sauf Paget	?	Paget
RYE...C	H	30	non traité	96	34	78	0,60	66	14 17	+0,13	?	?	Insuffisance rénale Goutte
GOR...R	F	57	mal équilibré	100	29,5	150	0,30	91	15	+0,06	Normales	?	0
DEL...L	F	66	non traité	98	34	80	0,30	?	17	?	Déminéralisation	Ostéoporomalacie	0
BAR...A	H	71	Traité	97	30	217	0,45	?	17		Déminéralisation Tassements	Ostéoporomalacie	Cirrhose atrophique
AST...M	F	68	Traité	90,3	26,3	126	0,20	?	25	?	Déminéralisation tassements	Ostéoporose	Nécrose de la tête fémorale droite post-fracturaire

Le recrutement du service, pauvre en ce domaine, ne permet guère de conclusions. On constate néanmoins qu'un certain nombre de ces sujets présentent une clearance du phosphore élevée sans qu'on puisse rattacher cette élévation à une autre cause connue.

Ce fait a lieu surtout - ce qui est logique - au cours de diabètes non ou mal équilibrés. Nos données sont insuffisantes pour conclure à un éventuel retentissement osseux de cette déperdition phosphorée.

11.- INSUFFISANCE PARATHYROÏDIENNE

Dans l'insuffisance parathyroïdienne, l'existence d'une hyperphosphorémie et d'une hypophosphaturie est solidement établie par de nombreux travaux ; les clearances du phosphore calculées d'après les chiffres de la littérature donnent des taux très bas. Ces faits se retrouvent chez l'animal. (142)

VALEUR SEMIOLOGIQUE DES CLEARANCES ELEVEES =====

Pour G. ROSSELIN (205) la liste des affections pouvant comporter une clearance du phosphore élevée est la suivante :

- hyperparathyroïdisme primaire
- néoplasies secondaires des os
- maladie de Paget
- hypervitaminose D
- sarcoïdose
- hypercalciurie idiopathique
- ostéomalacie et ostéoporose
- hypercorticisme
- acidose rénale tubulaire.

Dans le Service du Pr J.A. LIEVRE, nous avons relevé 56 cas dont la clearance du phosphore se trouvait être supérieure à 15. Ces cas se répartissent comme suit (voir PLANCHE - XVIII -)

- Hyperparathyroïdisme primaire : 26 cas (environ 45 %)
- Ostéomalacie, ostéoporomalacie,ostéoporose : 9 cas (env.15%)
- Syndrome de Fanconi, diabète phosphoglucidique : 6 cas (12%)
- Hypercalcémies para-néoplasiques : 4 cas (env. 7 %)
- Hypercalciurie idiopathique : 3 cas (Env. 5 %)
- Diabète sucré : 3 cas (environ 5 %)
- Syndrome du lait et des alcalins : 1 cas.

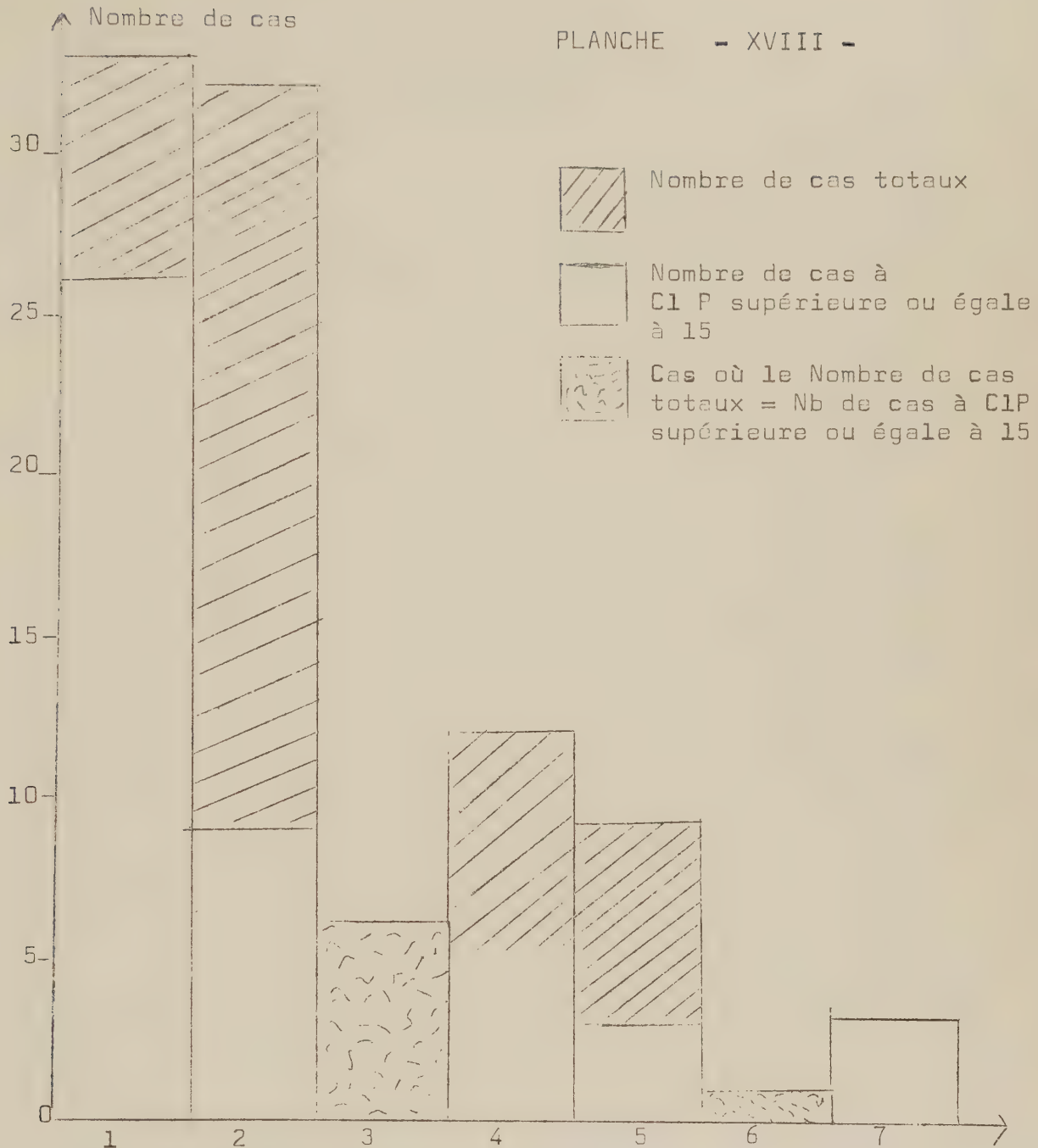
La fréquence avec laquelle sont retrouvées ces différentes affections doit être interprétée en tenant compte du recrutement particulier de ce service : Service de Rhumatologie , s'interessant essentiellement à la pathologie osseuse, et dans lequel on remarque une nette attirance pour l'hyperparathyroïdisme.

La fréquence des clearances du phosphore élevées à l'intérieur de chaque maladie est intéressante à considérer (Voir PLAN-
CHE - XVIII -); on obtient les chiffres indicatifs suivants :

- Syndrome de Fanconi et dérivés : 100 % (par définition)
- Hyperparathyroïdisme primaire : 76 %
- Hypercalcémie para-néoplasique : 33 %
- Hypercalciurie idiopathique : 33 %
- Ostéomalacie, ostéoporomalacie, ostéoporose : 27 %.

Quant à la maladie de Paget, citée par G. ROSSELIN (205), nous n'en n'avons rencontré aucun cas dont la clearance élevée ne puisse s'expliquer par une autre cause associée. Il faut cependant dire que le nombre de pagétiques ayant subi un tel examen est faible.

=====



- 1.- Hyperparathyroïdisme primaire
- 2.- Ostéomalacies, ostéoporomalacies, ostéoporoses
- 3.- Syndrome de Fanconi et ses formes dégradées (tubulopathies proximales)
- 4.- Hypercalcémie para-néoplasique
- 5.- Hypercalciurie idiopathique
- 6.- Syndrome du lait et des alcalins
- 7.- Diabète

C O N C L U S I O N S

Le but de notre travail a été d'étudier la valeur sémiologique de l'élévation de la clearance du phosphore en pathologie osseuse et ses principaux facteurs de variation.

Notre étude est basée sur l'examen de 112 dossiers appartenant au Service de Monsieur le Professeur J.A. LIEVRE au Centre de Rhumatologie à l'Hôpital de la Pitié.

1.- La clearance du phosphore est un examen relativement précis et fidèle à condition de respecter un certain nombre d'impératifs dont les principaux sont : un contrôle rigoureux du recueil urinaire portant sur sa durée (trois heures), son volume (correspondant réellement à la durée) et son débit (1,5cc/mn) des ingestas phosphorés constants et dans les limites physiologiques de la normale (700 mg $\pm$ 100 par 24 heures) ; un horaire identique lors de chaque mesure (9h à 12h).

2.- en utilisant une technique qui tient compte de ces conditions, et dont les paramètres sont indiqués ci-dessus, nous considérons - en pratique - que la clearance du phosphore chez l'adulte est normale entre 5 et 15 ml/mn.

3.- mesurer de façon concomittante la clearance glomérulaire est une nécessité si l'on veut vérifier en partie le respect des conditions techniques de mesure, apprécier l'incidence du principal facteur pathologique qui diminue la clearance du phosphore (l'insuffisance rénale), exprimer de façon différente et plus précise l'excrétion rénale du phosphore (par le calcul

de diverses valeurs dont les plus intéressantes sont le taux de réabsorption phosphoré et l'index de Nordin), pouvoir juger valablement, en tenant compte du facteur rénal, les effets de la perfusion calcique sur la réabsorption phosphorée et donc sur la sécrétion parathyroïdienne (intérêt pour différencier l'hyperparathyroïdisme secondaire des hyperparathyroïdismes primitifs et de certains troubles tubulaires).

4.- La clearance du phosphore doit être interprétée en fonction des facteurs physiologiques qui la font varier, en effet, l'examen de nos cas et les données de la littérature permettent de penser que la clearance du phosphore est augmentée par une alimentation riche en phosphore, l'acidose et l'alcalose sanguine, la perfusion intra-veineuse de glucose, de P.A.H. , d'acides aminés, la parathormone, les hormones thyroïdiennes, la calcitonine, l'acétazolamide et certains salurétiques. En revanche, elle est diminuée par une alimentation pauvre en phosphore et à fortiori le jeûne, la somathormone et les oestrogènes. On sait d'autre part qu'elle varie sous l'influence de l'âge (la clearance est basse chez le nourrisson) et le nycthémère (il existe un rythme circadien). Enfin, il est moins solidement établi que la clearance du phosphore soit augmentée par l'insuline, la cortisone et qu'elle soit diminuée par le magnésium.

5.- L'étude de la valeur sémiologique d'une augmentation de la clearance du phosphore est fondée sur l'analyse de 57 cas pour lesquels la clearance est élevée. Nous retrouvons dans cette série les affections suivantes : l'hyperparathyroïdisme primitif, les ostéomalacies, ostéoporoses et ostéoporomalacies par malabsorption, les ostéomalacies vitamino-D-résistantes hypophosphorémiques, l'hypercalcémie para-néoplasique, l'hypercalciurie

idiopathique, le diabète sucré, le syndrome du lait et des alcalins. Toutefois, l'élévation de la clearance du phosphore n'y étant pas constante, nous avons repris les observations de certaines de ces affections pour évaluer la fréquence avec laquelle l'augmentation de la clearance s'y retrouve.

6.- L'hyperparathyroïdisme primitif :

L'étude de 34 cas montre que 26 cas ont une clearance élevée soit 76 % : la répétition de l'épreuve et le calcul de l'index de Nordin présentent un intérêt certain. Il n'y a pas de corrélation entre la clearance du phosphore et les autres données du bilan phospho-calcique. En post-opératoire le chiffre de la clearance revient à la normale. La persistance d'une clearance élevée signe soit la présence d'un second adénome, soit la disparition de l'insuffisance rénale fonctionnelle liée à l'hypercalcémie (1 cas).

7.- L'hyperparathyroïdisme secondaire :

il est constitué par un groupe de malades porteurs d'une ostéo (poro) malacie par malabsorption car l'hyperparathyroïdisme de l'insuffisance rénale n'augmente pas la clearance et n'est révélé que par le calcul de l'index de Nordin. L'étude de 33 cas montre que 9 cas ont une clearance élevée soit 23 % et que la valeur de la clearance du phosphore en tant que signe d'hyperparathyroïdisme secondaire est faible comparée à celle de la phosphorémie et de la citrémie. Dans un certain nombre de cas existe probablement une malabsorption phosphorée associée.

8.- L'ostéomalacie vitamino-D-résistante hypophosphorémique :

constitue un syndrome qui peut-être démembré en deux parties : le syndrome de Fanconi et le diabète phospho-glucidique d'une part, l'ostéo(poro)malacie hypophosphorémique idiopathique d'autre part. L'augmentation de la clearance du phosphore fait partie

de la définition du syndrome de Fanconi avec l'hyperaminoacidurie globale (sans hyperaminiacidémie) et la glycosurie rénale ; l'étude de 3 cas montre que l'augmentation de la clearance y est franche, qu'elle augmente ou reste indifférente lors de la perfusion intra-veineuse de calcium et que les autres tests d'excrétion phosphorée, notamment l'index de Nordin, sont nettement pathologiques. Nous en rapprochons le diabète phospho-glucidique (3 cas). Ce syndrome biologique localise au tube proximal l'essentiel de la déviation métabolique, ce qui n'exclue pas la possibilité d'un désordre enzymatique plus général.

L'ostéo(poro)malacie hypophosphorémique idiopathique (5 cas) possède avec le syndrome de Fanconi et le diabète phospho-glucidique quelques points communs : la symptomatologie dominante est la même (douleurs osseuses, asthénie), les signes radiologiques sont identiques (déminéralisation, stries de Looser-Milkman, calcifications membraneuses, ligamentaires et tendineuses), un certain nombre d'examens biologiques (phosphorémie, calcémie, calciurie, phosphatases alcalines, hyperglycémie provoquée per os.), sont perturbés de la même façon, les examens anatomiques offrent des résultats semblables (les parathyroïdes lorsqu'elles sont vérifiées sont normales, la ponction-biopsie osseuse montre une ostéoporose une ostéomalacie ou l'association des deux), et enfin, la thérapeutique en est difficile ("résistance" au traitement vitaminique et phosphoré). Néanmoins, cette affection paraît, dans notre étude, se différencier du syndrome de Fanconi et du diabète phospho-glucidique par la clearance du phosphore et de l'index de Nordin, qui ont une valeur normale ou très discrètement augmentée, par l'épreuve de perfusion calcique intra-veineuse qui fait chuter la clearance du phosphore à des valeurs très basses et par la physiopathologie qui en est très complexe, avec intrication possible

de différents facteurs : malabsorption phosphorée, élimination urinaire excessive, trouble général de la perméabilité cellulaire au phosphore par déficit enzymatique voire même facteurs inconnus.

9.- Quant à la neurofibromatose (3 cas), elle peut comporter une déminéralisation osseuse se rapprochant parfois des "diabètes phosphorés" et parfois des 'hyposphorémies idiopathiques.

10.- Contrairement aux données de la littérature, nos 3 cas illustrant l'acidose tubulaire hyperchlorémique ont une clearance du phosphore normale.

11.- L'hypercalciurie idiopathique présente une autonomie incertaine car elle possède des points de contact avec l'hyperparathyroïdisme normo-calcique (où la calcémie est normale, la phosphorémie basse, la clearance du phosphore augmentée et la calciurie parfois forte), l'acidose tubulaire hyperchlorémique latente (où la calcémie est normale, la phosphorémie normale ou basse et la clearance du phosphore parfois augmentée de même que la calciurie), le syndrome de malabsorption phosphorée (où la calcémie est normale, la phosphorémie et la clearance du phosphore basses, la calciurie augmentée). Dans nos 9 cas, la clearance du phosphore est augmentée 3 fois soit dans 33 % des cas ; ces cas paraissent "idiopathiques" et certains sont familiaux.

12.- L'étude de 12 cas d'hypercalcémie paranéoplasique montre que 4 cas ont une clearance du phosphore élevée, soit 33 % ; la phosphorémie y est normale et l'index de Nordin augmenté. Ces cas évoquent la présence d'un hyperparathyroïdisme : il s'agit d'un pseudo-hyperparathyroïdisme néoplasique de LAFFERTY.

13.- Certains cas de diabète sucré ont une clearance du phosphore augmentée en dehors de tout facteur pathologique associé susceptible d'interférer (3 cas) ; Ce fait s'observe lorsque le diabète est non traité ou mal traité et l'hypothèse explicative la plus probable est celle d'un phénomène de compétition tubulaire.

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1.- ALBRIGHT F., BUTLER A.M. and BLOOMBERG
"Rickets resistant to vitamin D therapy"
Am. J. Dis. Child., 1937, 54, 529-547
- 2.- ALBRIGHT F., COUSOLAZIO W.W., COOMBS F.J., SULKOWITCH H.W.
and TALBOT H.H.
"Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and divarism."
Bull. John Hopkins Hosp., 1940, 66, 7
- 3.- ALBRIGHT F., HENNEMAN P., FORBES A.P.
"Idiopathic hypercalciurie : a preliminary report"
Proc. Roy. Soc. Med., 1953, 46, 1077-1081.
- 4.- ANDERSON J. and FOSTER J.B.
"The effect of cortisone on urinary phosphate excretion in man " Clin. Sci., 1959, 18, 437-439.
- 5.- ANDERSON J., PARSONS V.
" The tubular maximal resorptive rate for inorganic phosphate in normal subjects " Clin. Sci., 1963, 25, 431-441.
- 6.- ARDAILLOU R.
"Les conséquences rénales de l'hypercalcémie".
Vie Med., 1966, 47, 75-80.
- 7.- ARDAILLOU R., VUAGNAT P., MILHAUD G. et RICHET G.
"Effet de la T.C.T. sur l'excrétion rénale des phosphates, du calcium et des ions H^+ chez l'homme".
Néphron., 1967, 4, 298-314.
- 8.- ARDAILLOU R., VUAGNAT P. et RICHET G.
"Effets de la thyrocalcitonine sur l'excrétion rénale des phosphates, du calcium et des ions H^+ chez l'homme".
in : Ve Symposium européen : Les tissus calcifiés : Soc. d'edit. d'enseignement sup., Paris 1968, 143-151.
- 9.- ARNAUD C., RASMUSSEN H. and ANAST C.
" Further studies on the inter relationship between parathyroid hormone and vitamin D".
J. Clin. Invest., 1966, 45, 1955-1964.
- 10.- AVIOLI L.V., BIRGE S.J. and SLATOPOLSKY
"The nature of the vitamin D resistance of patients with chronic renal disease " Arch. Int. Med., 1969, 124, 451-454
- 10 bis.- ANDERSON D.C., PETERS T.J. and STEWART W.K.
"Association of hypokalaemia and hypophosphatemia."
Brit. med. J., 1969, 4 : 402.

- 11.- AVIDOLI L.V., WILLIAMS T.F., LUND J. and DELUCAS H.F.
"Metabolism of vitamin D₃ H³ in vitamin D resistant rickets and familial hypophosphatemia".
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1907-1915.
- 12.- AYER J.L., SCHIESS W.A. and PITTS R.F.
"Independance of phosphate reabsorption and glomerular filtration in the dog" Am. J. Physiol., 1947, 151, 168-173.
- 13.- BACKWIN H., BODANSKY O., SCHORR R.
"refractory rickets" Am. J. Dis. Child, 1940, 59, 560-570
- 14.- BARLOW B.H., KRONFIELD S.J. and PAWLIRKI A.M.
"Studies on the mechanism of phosphorus excretion in vitamin D resistant rickets " Nephron., 1966, 3, 40-58.
- 15.- BARTOS H.R. and HENNEMAN P.H.
"Parathyroid hyperplasia in osteomalacia ".
J. Clin. Endoc. metab., 1965; 25, 1522-1523.
- 16.- BEARN A.G., DREYFUS F. and ULLMANN T.D.
"Fanconi syndrome with hypouricemia in an adult".
Am. J. Med., 1961, 31, 793-800.
- 17.- BECK J.C., GONDA A., HAMID M.A. , MORGEN R.O., RUBINSTEIN D and Mc GARRY E.E. " some metabolic changes induced by primate growth hormon and purified ovine prolactin"
Metabolism, 1964, 13, 1108-1134.
- 18.- BEISEL W.R., GERARD E.S., BARRY K.G., HERUDON E.G. and MERONEY W.H. and KYLE L.H. " Phosphate abnormalities in hyperparathyroidism " Metabolism , 1961, 10, 771-780.
- 19.- BEISEL W.R.; ZERZAN C.J., RUBINI M.E. and BLYTHE W.B.
"phosphaturosis : a direct renal effect of triiodothyronine"
Am. J. Physiol., 1958, 195, 357-361.
- 20.- BEN ISHAY D., DREYFUS F., and ULLMANN T.D.
"Fanconi syndrome with hypouricemia in an adult "
Am; J; Med., 1961, 31, 793-800.
- 21.- BENICHOU C., CAMUS J.P. et LIEVRE J.A.
"Les epreuves de perfusion calcique dans le diagnostic de l'hyperparathyroidisme" Rev. Rhum., 1968, 5, 231-238.
22. BETHUNE J.E. and TURPIN R.A.
"A study of urinary excretion of parathyroid hormon in man"
J. Clin. Invest., 1968, 47 , 1583-1589.
- 22 bis.- BARKER E.S., ELKINTON jr and CLARK J.K.
"Studies on the renal excretion of magnesium in dogs".
J. Clin. Invest., 1959, 38 : 1733-1745.

- 23.- BLOCH-MICHEL H., BERNIER J.J., RAMBAUD J.C., GORINS H, SEL-
MES J et DUSSART N. (Mme).
"Déminéralisation osseuse par intolérance au gluten sans
stéatorrhée". Rev. Rhum., 1968, 11, 613-617.
- 24.- BURDIER Ph., HIOCO D., CAROLI J., COUINAUD Cl. et SEZE S. de
"Ostéomalacie avec hyperparathyroïdisme consécutive à une
cholécystite sténosante chronique "
Rev. Rhum., 1967, 34, 264-269.
- 25.- BOSTRÖM H., EDGREN B, VILSONNE V., WESTER P.O.
"Metabolic and orthopedic treatment of a case of adult non
familial hypophosphatemia with severe osteomalacia"
Acta Orthop. Scand., 1968, 39, 238-260.
- 26.- BURNETT C.H., DENT C.E., HARPER C. and WARLAND B.J.
"Vitamin D resistant rickets analysis on twenty four pedi-
grees with hereditary and sporadic cases".
Am. J. Med., 1964, 36, 222-232.
- 27.- BUTCHER R.W.
" Role of A.M.P. in hormone actions"
New Eng. J. Med., 1968, 279, 1378-1384.
- 28.- CANIGGIA A., et GENNARI C.
"l'absorption digestive du radio-phosphore chez l'homme".
V Symposium Européen : les Tissus Calcifiés . Soc. d'édit.
d'enseignement supérieur , Paris, 1968. p. 293-299.
- 29.- CAMUS J.P.
"L'ostéodystrophie rénale"
La Clinique, 1968, 63, 313-318.
- 30.- CAMUS J.P.
"Le syndrome de Fanconi chez l'adulte".
France Med., 1961, 1, 17-21.
- 31.- CAMUS J.P., LAVEAUT- HEBRARD C. (Mme)
"L'hypercalcémie d'origine tumorale"
in Le cancer et les glandes endocrines" , Paris 1969, Ex-
pansion Edit. p. 217-240.
- 32.- CARRASQUER G., and BRODSKY W.A.
"Transient secretion of phosphate in the mammalian kidney",
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1959, 101, 477-479.
- 32 bis .- BARLET J.P.
"Effets de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphà-
témie de la vache laitière."
C.R. Acad. Scienc., 1967, 265 : 1075-1078

- 33.- CARRASQUER G. and BRODOSKY W.A.
"Elimination of transient secretion of phosphate by alkalization of plasma in dogs".
Am. J. Physiol., 1961, 201, 499-502.
- 34.- CHAPUY M.C., CHAPUY P. PUZET S. et PANSU D.
"Méthodes d'exploration du métabolisme du phosphore".
Rev. Lyon. Med., 1968, 17, 253-261.
- 35.- CHASE L.R. and AUERBACH G.D.
"Cyclic A.M.P. and the mechanism of action of parathyroid hormone " in Parathyroïde Hormone and Thyrocalcitonine (calcitonine) Excerpta Medica Found Edit., 1968 Amsterdam.
- 36.- CHAUSMER A., MITTLMAN R. and WALLACH S.
"Studies of thyrocalcitonin action "
Endoc. 79, 131-137.
- 37.- CHELLE J.C.
"Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphorémique familial primitif " Thèse Lille 1967.
- 38.- CHISOLM J.J., HARRISSON H.C., EBERLIN W.R. and HARRISSON H.
"Amino-aciduria, hypophosphatemia and rickets in lead poisoning" Am. J. dis. Child, 1955, 89, 159-168.
- 39.- CLARK I.
"Effects of magnesium ions on calcium and phosphorus metabolism". Am. J. Physiol., 1968, 214., 348-356.
- 40.- CLAY R.D., DARMADY E.M. and HAWKINS M.
"The nature of the renal lesion in the Fanconi syndrom." J. Pathol. Bact., 1953, 65, 551-558.
- 41.- COOKE W.I., BARCLAY J.A., GOVAN A.D.T. and NAGLY L.
"Osteoporosis associated with low serum phosphorus and renal glycosuria". Arch., int., Med., 1947, 80, 147-164.
- 42.- CORVILARI J.
" Effet de l'hormone de croissance sur l'excrétion rénale des phosphates" Act. Clin. Bel. Suppl., 1966, 3, 5-106.
- 43.- COSTANZA D.J. and SMOLLER M.
"Multiple myeloma with the Fanconi syndrom. Study of a case, with electron microscopy of the kidney".
Am. J. Med., 1963, 34, 125-133.

- 44.- COTTET J.
"L'hypercalciurie idiopathique"
Vie Med., 1966 (Tiré à part).
- 45.- COTTET J.
"Action d'un gel de carbonate d'aluminium sur la phosphaturie". Vie Med., 1967, 22, 877-884.
- 46.- COTTET J., VITTU Ch., CANAVELLI G.
" Symposium-colloque sur le métabolisme phospho-calcique."
Path.Biol., 1962, 10, 1003-1011
- 47.- CRAWFORD J.D., GRIBETZ D. and TALBOT N.B.
"Mechanism of renal tubular phosphate reabsorption and the influence thereon of vitamin D in completely parathyroidectomized rats". Am. J. physiol., 1955, 188 : 156-162
- 48.- CRAWFORD J.D., OSBORNE M.M., TALBOT N.B., TERRY M.L. and MORRILL M.F. "The parathyroid glands and phosphorus homeostasis". J. Clin. Invest., 1950, 29, 1448-1461.
- 49.- CUISENIER-GLEIZES P., MATHIEU H., et ROGER P.
"Effet d'une surcharge acide sur l'équilibre phospho-calcique du rat parathyroïdectomisé et du rat normal."
Rev. franç. Etudes clin. Biol., 1967, 12 : 567-573;
- 50.- CUISENIER-GLEIZES P., MATHIEU H. et ROGER P.
"Influence de l'acidose sur l'activité parathyroïdienne"
Ve symposium Européen : Les Tissus Calcifiés. Soc. d'édit. d'enseignement supérieur, 1968 Paris p. 225-231.
- 51.- DAVIES D.R., DENT C.E. and WILLCOX A.
"Hyperparathyroidism and steatorrhœa".
Brit. med. J., 1956, 2, 1133-1137.
- 52.- DAVIES B.B., KEDES L.H. and FIELD J.B.
"Demonstration of distal tubular flux of phosphorus using modified stop flow analysis".
Metabolism, 1966, 15 : 482-491.
- 53.- DEAN R.F.A. and Mc LANCE R.A.
"Phosphate clearances in infants and adults".
J. Physiol., 1948, 107 : 182-186.
- 54.- DELUCA H.F.
"25 hydroxycalciferol"
Arch int. Med., 1969, 124 : 442-450.

- 55.- DENT C.E.
"Rickets and osteomalacia from renal tubule defects".
J. Bone Jt. Surg., 1952, 34-B : 266-274.
- 56.- DENT C.E. , HARPER L.M. and Parfitt A.M.
"The effect of cellulose phosphate on calcium metabolism
in patients with hypercalciuria".
Clin. Sci., 1964, 27 : 417-425.
- 57.- DENT C.E. and HARRIS H.
"Hereditary forms of rickets and osteomalacia"
J. Bone Jt. Surg., 1956, 38 : 204-226.
- 58.- DENT C.E. and STOWERS J.M.
" Adult Fanconi syndrome and cirrhosis".
Brit. med. J., 1965, 1 : 520.
- 59.- DENT C.E. and WATSON L.
"Metabolic studies in a patient with idiopathic hypercalciuria". Brit. med. J., 1965, 2 : 449-452.
- 60.- DRAGSTED P.J. and HJORTH N.
"Fanconi syndrom.".
Acta med. Scand., 1953, 146 : 317-324.
- 61.- DUARTE C.G.
"Effects of ethacrynic acid and Furosemide on urinary calcium, phosphate and magnesium ".
Metab., 1968, 17 : 867-876.
- 62.- DUNDON S., RAFTERY J., BUCKLEY I. and O'BRIEN N.
Irish J. Med.Sci., 1968, 7 : 5-9.
- 63.- EDWARDS N.A. and HODGKINSON A.
"Metabolic studies in patients with idiopathic hypercalciuria". Clin. Sci., 1965, 29 : 143-158.
- 64.- EDWARDS N.A. and HODGKINSON A.
"Studies of renal function in patients with idiopathic hypercalciuria ". Clin. Sci. , 1965, 29, 327-338.
- 65.- ESEMBERG E.
"Effects of serum calcium level and parathyroid extracts on phosphate and calcium excretion in hypoparathyroid patients " J. Clin. invest., 1965, 44 : 942-945.
- 65 bis. - DELUCA H.F., LUND J., ROSEMBLOOM A. and LOBECK G.C.
"Metabolism of tritiated vitamin D3 in familial vitamin D Resistant rickets with hypophosphatemia."
J. Pediatrics , 1967, 70 : 828-832.

- 66.- EISEMBERG E.
"Renal effects of parathyroid hormone " In Parathyroid hormone and Thyrocalcitonin (calcitonin)
Excerpta Medica Found Edit., 1968 Amsterdam.
- 67.- ELIEL L.P., CHAMES R. and HAWRYLKO J.
"Urinary excretion of parathyroid hormone in man. Effects of calcium loads, protein free diets, adrenal cortical steroids and neoplastic disease."
J. Clin. Endocrinol., 1965, 25 : 445-456.
- 68.- ENGFELDT B., ZETTERSTRÖM R. and WIMBERG J.
"Primary vitamin D resistant rickets . III.- biophysical studies of skeleton tissue".
J. Bone Jt. Surg., 1956, 38-A : 1323.
- 69.- ENGLE R.L. Jr., and WALLIS L.A.
"Multiple myeloma and the adult Fanconi syndrome".
Am. J. Med., 1957, 22 : 5-12.
- 70.- FALLS W.F., CARTER N.W., RECTOR F.C. and SELDIN D.W.
"Familial vitamin D resistant rickets. Study of six cases with evaluation of the pathogenic role of secondary hyperparathyroidism". Ann. int. Med., 1968, 68 : 553-560.
- 71.- FAIRHURST B.J.
"Urinary phosphate excretion in hypoparathyroidism".
Lancet, 1963, I : 302-303.
- 72.- FIELD M.H., REISS E.
"Vitamin D resistant rickets. The effect of calcium infusion on phosphate reabsorption."
J. Clin. invest., 1960, 39 : 1807-1812.
- 73.- FLOCHS R.H.
"Calcium urolithiasis. The role of calcium metabolism in the pathogenesis and treatment of calcium urolithiasis".
J. Urol., 1940, 43 : 214-244.
- 74.- FOSTER G.V., DAYLE F.H., BORDIER Ph, and MATRAJT H.
"In vivo effect of thyrocalcitonin on bone". In Ve Symposium Européen : Les Tissus Calcifiés, p. 173-177, Soc. d'edit. d'enseignement supérieur. Paris 1968.
- 74.--(bis) FROST H.M.
Post-menopausal osteoporosis : disturbance in osteoclasia".
J. am. Geriatrics, 1961, 9 : 1078-1085.

- 75.- FOULKES J.G. and PERRY F.A.
"Renal excretion of phosphate following parathyroidectomy in the dog."
"Mechanism of phosphaturic action of acute intravenous injection of parathyroid extract in the dog".
"alterations in renal tubular phosphate transport during intravenous infusion of parathyroid extract in the dog."
Am. J. Physiol., 1959, 196 : 554-571.
- 76.- FRAME B., ARNSTEIN A.R., FROST H.M. and SMITH R.W.
"Resistant osteomalacia studies with tetracycline bone labeling and metabolic balance".
Am. J. Med., 1965, 38 : 135-144.
- 77.- FRAME B., and SMITH R.W.
"phosphato diabetes. A case study of osteomalacia".
Am. J. Med., 1958, 25 : 771-779.
- 78.- FRASER D., KOOH S.W. and SCRIVER C.R.
"Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency".
Pediat. Res., 1967, 1 : 425-435.
- 79.- FREEMAN S. and DUNSKY I.
"Resistant rickets"
Am. J. Dis. Child., 1950, 79 : 409-427 .
- 80.- FRIMPTER J., TIAMPOUELLI E., EISENMENGER W.J.; STEIN H.D. and EHRLICH L.I. "Reversible Fanconi syndrome by degraded tetracycline". J.A.M.A., 1963, 184 : 111-113.
- 81.- FULOP M. and BRAZEAU P.
"The phosphaturic effect of sodium bicarbonate and acetazolamide in dogs"
J. Clin. invest., 1968, 47 : 983-991.
- 82.- GERSHBERG H.
"Metabolic and renotropic effects of human growth hormone in disease". J. Clin. Endoc. Metab., 1960, 20 : 1107-1119.
- 83.- GERSHBERG H.
"Renal effect of parathyroid extract".
Trans. N.Y. Acad. Sci., 1961, 24 : 273-280.
- 84.- GILL J.R., BELL N.H. and BARTTER F.C.
"Unfair conservation of sodium and potassium in renal tubular acidosis and its correction by buffer anions".
Clin. Sci., 1967, 33 : 577-592.

- 85.- GLANVILLE H.J. and BLOOM R.
"Case of renal tubular osteomalacia (Dent type 2) with later development of autonomous parathyroid tumours".
Brit. med. J., 1965, 2 : 26-29.
- 86.- GOLDEN A., CANARY J.J. and KERWIN D.M.
"Concurrence of hyperplasia and metaplasia of the parathyroid glands". Am. J. Med., 1965, 38 : 562-578.
- 87.- GREENBERG B.G., WINTERS R.W. and GRAHAM J.B.
"The normal range of serum inorganic phosphorus and its utility as a discriminant in the diagnosis of congenital hypophosphatemia". J. Clin. Endoc. Metab., 1960, 20 : 364.
- 88.- GROSE J.H. and SERIVER C.R.
"Parathyroid dependent phosphaturia and aminoaciduria in the vitamin D deficient rat".
Am J. Physiol., 1968, 214 : 370-377.
- 89.- GROSS J.M.
"Fanconi syndrome (adult type) developing secondary to the ingestion of outdated tetracycline".
Ann. int. Med., 1963, 58 : 523-528.
- 90.- GUILLAIN P.
"Etude de l'acide citrique plasmatique dans 22 observations d'hyperparathyroïdisme primitif " Thèse, 1967, Paris.
- 91.- GÜNTHER L. COHN E.T., COHN W.E. and GREENBERG D.M.
Metabolisme of bone salts in resistant rickets ".
Am. J. dis. Child., 1943, 66, 517-527.
- 92.- HALDEN A., EISEMBERG E. and GORDAN G.S.
"parathyroid hormon and phosphate homeostasis in man".
Acta Endoc., 1964, 46 : 285-291.
- 93.- HALVER B.
"The tubular transport of glucose as a mesure of parathyroid function". In Ve Symposium Européen : Les Tissus calcifiés : Société d'édit. D'enseignement supérieur ,L968 p 219-223.
- 94.- HANDLER J.S.
"A study of renal excretion in the dog".
Am. J. Physiol., 1962, 202 : 787-790.

- 95.- HARRISSON H.E.
"Vitamin D acid calcium and phosphate transport".
Pediatrics, 1961, 28 : 531-544.
- 96.- HARRISSON H.E., HARRISSON H.C.
"The renal excretion of inorganic phosphate in relation
to the action of vitamin D and parathyroid hormone".
J. Clin. investig., 1941, 20 : 47-55.
- 97.- HARRISSON H.E. and HARRISSON H.C.
"The effect of acidosis upon the renal tubular reabsorp-
tion of phosphate". Am. J. Physiol., 1941, 134, 781-788.
- 98.- HARRISSON A.R. and ROSE G.A.
"The effect of bendrofluazide on urinary and foecal cal-
cium and phosphorus". Clin. Sci., 1968, 34 : 343-350.
- 99.- HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BUISSIER J.R. et LECHAT P.
"in Manuel de pharmacologie : Masson ed. Paris 1963.
- 100.- HELLMAN D., BAIRD H.R. and BARTTER F.C.
"relationship of maximal tubular phosphate reabsorption
to filtration rate in the dog".
Am. J. Physiol., 1964, 207 : 89-96.
- 101.- HENNEMAN Ph., BENEDICT P.H., FORBES A.P. and DUDLEY H.R.
"Idiopathic hypercalciuria".
New. Engl. J. Med., 1958, 259 : 802-808.
- 102.- HENNEMAN Ph. H., DEMFSEY E.F., CARROLL E.L. and HENNEMAN D
"Acquired vitamin D resistant osteomalacia : a nien va-
riety characterized by hypocalcemia, low serum bicarbo-
nate and hyperglycemia".
Metabolism, 1962, 11 : 103-116.
- 103.- HERNANDEZ T. and COULSON R.A.
"Renal clearance in the alligator "
Fed. Proc., 1956, 15 : 91.
- 104.- HERNBERG C.A. and EDGREN W.
"Loeser-Milkman's syndrome with neuro-fibromatosis Recklin-
ghausen and general decalcification of the skeleton".
Acta Med. Scand., 1949, 136 : 26-33.
- 105.- HIATT H.H. and THOMPSON D.D.
"The effects of parathyroid extrait on renal function in
man". J. Clin. invest., 1957, 36 : 557-565.

- 106.- HIATT H.H. and THOMPSON D.D.
"Effects of intraveinously administered calcium on inorganic phosphate metabolism. "
J. Clin. Invest., 1957, 36 : 573-580.
- 107.- HIGGINS B.A.
"Reduction de la calciurie par les diurétiques sulfamidés"
Vie Med., 1966, 47 : 123-129.
- 108.- HIRSH P.F., VOELKEL E.F. and MUNSON P.L.
"Thyrocalcitonin : hypocalcemic, hypophosphatemic principle of the thyroid gland".
Science, 1964, 146 : 412-413.
- 109.- HODGKINSON A. and PYRAH L.N.
"The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origine".
Brit. J. Surg., 1958, 46 : 10-18.
- 110.- HOGBEN C.A.M. and BALLMAN J.L.
"Renal reabsorption of phosphate : normal an thyroparathyroidectomized dog".
Am. J. Physiol., 1951, 164 : 670-681.
- 111.- HUNT D.D., STEARNES S., MACKINLEY J.B. ,FRONING E.,
HICKS P. and BONFIGLIO M. "Long-term study of family with Fanconi syndrome without cystinosis (De Toni-Debré Fanconi syndrome)" Am. J. Med., 1966, 40 : 492-510.
- 112.- HYDE R.D., JONES R.V., Mc SWINEY R.R. and PRUNTY F.I.G.
"Investigation of hyperparathyroidism in the basence of bone disease" Lancet, 1960, 1 : 250-255.
- 113.- JACKSON W.P.V.
"Idiopathic hypercalciuria".
Brit. Med. J., 1965, 2 : 759.
- 114.- JACKSON W.P.V., DOWDLE E. and LINDER G.C.
"Vitamin D resistant osteomalacia"
Brit. Med. J., 1958, 1 : 1269-1275.
- 115.- JACOBS E., VERBANCK M.
"the renal action of parathyroid hormone in man".
Acta med. Scand., 1953, 145 : 143-154.

- 116.- JONXIS J.H.P.
"Phosphate metabolism in rickets and tetany".
Helv. Péd. Acta, 1959, 14 : 491-496.
- 117.- JOWSEY J.
"Age changes in human bone".
Chir. orthop., 1960, 17 : 210-218.
- 118.- JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S., DELA-
VIENNE Ph., et BODIN F.
"Syndrome entéro-tubulaire, diabète phospho-gluco-aminé
avec hypercalciurie".
Presse med., 1963, 71 : 227-229.
- 119.- JUSTIN-BESANCON L., LAMOTTE M., LAMOTTE-BARILLON S., GRI-
VAUX M., et WOLF L.M.
"Le diabète phosphoré "
Sem. Hôp. Paris, 1962 ; 16 : 993-999.
- 120.- KALLMEYER J., DUNEA G. and SCHWARTZ F.D.
"Hypophostamemic osteomalacia with hyperglycemia".
Am. int. Med., 1967, 66 : 136-141.
- 121.- KAZANTZIS G., FLYNN F.V., SPOWAJI J.S. and TROTT D.J.
"renal tubular malformation and pulmonary emphysema in
cadmium pigment workers".
Quart. J. Med., 1963, 32 : 165-192.
- 122.- KLOTZ H.P., TUTIN M. et ROBEL P.
"L'hypercalciurie idiopathique. (A propos de 25 observa-
tions personnelles)
Sem. Hôp. Paris, 1958, 34 : 2553-2560.
- 123.- KUPPLER S. and KOSOVSKY J.D.
"Effects of cardiac glycosides on renal tubular transport
of calcium, magnesium, inorganic phosphate and glucose in
the dog". J. Clin. invest., 1965, 44 : 1132-1143.
- 124.- KYLE L.H., CARRARY J.J. and deLEON A.
"Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion
of parathyroid hormone".
J. Clin. Endoc., 1962, 22 : 52-58.
- 125.- LAFFERTY F.W., HERNDON C.H. and PEARSON O.H.
"Pathogenesis of vitamin D resistant rickets and the res-
ponse to a high calcium intake".
J. Clin. Endoc. Metab., 1963, 23 : 903-917.

- 126.- LAMBERT P.P., VAN KESSEL E. et LEFLAT Cl.
"Etude sur l'élimination des phosphates inorganiques chez l'homme ". Acta Med. Scand., 1947, 128 : 386-410.
- 127.- LAMY M., ROGER P., FREZAL J. et LESTRADET H.
"Le rachitisme vitamino-résistant familial hypophosphaté-mique primitif". Arc. Franc. Pediat., 1958, 15 : 1-24.
- 128.- LAVENDER A.R. and PULLMANT V.
"Changes inorganic phosphate excretion induced by renal arterial infusion of calcium".
Am. J. Physiol., 1963, 205 : 1025-
- 129.- LAVENHER, AHO, RASMUSSEN H. and PULLMANN
J. Lab. Clin. med., 1959, 54 : 916.
- 130.- LAVON Z., CRAWFORD J.D. and KLEIN R.
"Phosphatemic effect of cortisone in normal and parathy-roidectomized rats".
Proc. Soc. exp. biol., (N.Y.), 1957, 96 : 649-651.
- 131.- LEGRAIN M.
"L'hypercalciurie existe-t-elle ?".
Path. Biol., 1960, 8 : 807-810.
- 132.- LEMANN J., LITZOW J.R. and LENNON E.J.
"Studies of the mechanism by which chronic metabolic aci-dosis augments urinary calcium excretion in man".
J. Clin. invest., 1967, 46 : 1318-1328.
- 133.- LEMON H.M.
"Abnormal circulating parathormone activity in advanced cancer." Proc. Amer. Assoc. Cancer., 1962, 3 : 338-
- 134.- LENNON E.J.
"Metabolic acidosis. A factor in the pathogenesis of azo-temic osteodystrophie".
Arch. int Med., 1969, 124 : 557-561.
- 135.- LEVINSKY N.G. and DAVIDSON D.G.
"Renal action of parathyroid extrait in the chicken".
Am. J. Physiol., 1957, 191 : 530-536.
- 136.- LITVACK J., COUTRERAS V., OBERHAUSER E., ARMANDARIS R. and ALLIENDE I.
"Acquired non familial osteomalacia".
Am. J. Med., 1958, 44 : 474-482.
- 136 bis.- LAMBERT P.P. et de HEINZELIN de BRAUCOURT C.
"Syndrome de Fanconi."
Acta Clin. Belg., 1951, 6 : 13-41.

- 137.- LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., BORDIER Ph et MAZABRAUD
"Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'ap-
port". Sem. Hôp. Paris, 1956, 75, 4038-4050.
- 138.- LICHTWITZ A., SEZE S de, HIOCO D., BORDIER Ph. et MAZABRAUD
"Ostéomalacie et hyperparathyroïdie"
Sem. Hôp. Paris , 1956, 75 : 4052-4080.
- 139.- LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., BORDIER Ph. et WELFLING J.
"Les explorations fonctionnelles du squelette dans les os-
téomalacies de l'adulte avec hypophosphorémie et vitamino-
résistance" Sem. Hôp. Paris, 1960, 20 : 1255-1266.
- 140.- LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., MIRAVET L., LANHAM C.
et PARLIER R. "Diabète calcique: I Double syndrome d'hy-
perabsorption intestinale du Ca et d'insuffisance de sa
réabsorption tubulaire".
Presse med., 1963, 71 : 107-110.
- 141.- LICHTWITZ A., SEZE S. de , HIOCO D., MIRAVET L., LANHAM C,
et PARLIER R. "Diabète calcique. II : Physiopathologie et
traitement". Presse med., 1963, 71 : 165-168.
- 142.- LIEGEOIS F.
"L'insuffisance parathyroïdienne chez l'animal ". In L'in-
suffisance parathyroïdienne et la Tetanie Chronique Cons-
titutionnelle . 1 vol. expansion Edit. Paris , 1962.
- 143.- LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H.
"Les lésions osseuses de la neurofibromatose".
Bull. Mem. Soc. med. Hôp. Paris, 1950 , 23 et 24 , p. 1193
- 144.- LIEVRE J.A. et BLOCH-MICHEL H.
"Le diabète rénal phospho-glucidique. ostéoporose avec dia-
bète rénal chez l'adulte".
Bull. Mém. Soc. med. Hôp. Paris. 1955, p 169.
- 145.- LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H. et CAMUS J.P.
"La déminéralisation diffuse du squelette dans la neuro-
fibromatose " Rev. Rhum., 1959, 26 : 253-265.
- 146.- LIEVRE J.A., BLOCH-MICHEL H., SASSIER R. et SOLIGNAC H.
"Le diabète rénal phospho-glucidique (ostéoporose avec
diabète rénal chez l'adulte)".
Bull. Mém. Soc. Med., Hôp. Paris, 1948, 169-177.

- 147.- LIEVRE J.A. et CAMUS.J.P.
"Le coefficient d'épuration plasmatique (Clearance) du phosphore minéral en clinique".
Rev. Rhum., 1961, 28 : 9-16.
- 148.- LIEVRE J.A. et CAMUS J.P.
"L'hyperparathyroidisme secondaire" In Actualités Endocrinologiques, 3e série, Expansion Edit., 1962 Paris : p.187
- 149.- LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BENICHO C. , PIAUGER A. et GUILLIEN P. "Etude de l'acide citrique plasmatique dans 22 Observations d'hyperparathyroidisme primitif".
Presse med., 1968, 78 : 555-559.
- 150.- LIEVRE J.A., CAMUS J.P., et BUFFOD Ph.
"Le métabolisme phospho-calcique dans l'hyperparathyroidisme". Presse Med., 1967, 75 : 5-10.
- 151.- LIEVRE J.A., CAMUS J.P., RAMBAUD J.C., SIMONIN J.L., BUS-SIERE J.L., FOUROT J.
"Syndrome du lait et des alcalins"
Rev. Rhum., 1967, 34 : 622-630.
- 152.- LIEVRE J.A., CALUS J.P., BENICHO C., GUILLIEN P. et LOUVET L. "Syndrome de Fanconi de l'adulte (diabète phospho-gluco-aminé) et cancer".
Ann. med. interne : 1969, 120 : 459-468.
- 153.- LIEVRE J.A., CLUZOT P., MOLINIER A., MILHAUD G. , CAMUS J.P. BOURICHON J. et FREJAVILLE J.P.
"Hyperparathyroidisme avec nephrocalcinose et néphropathie hypercalciurique. Etude métabolique pré et post-opératoire avec le calcium radio-actif."
Soc. med., Hôp. Paris, 1963, 114 : 507-518.
- 154.- LIEVRE J.A., MILHAUD G., CAMUS J.P., LIEVRE J.A. Mme et BONToux D.
"Ostéodystrophie de l'opération de Coffey".
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 1962, 113 : 373-385.
- 155.- LONGSON D., MILLS J.N., THOMAS S. and YATES P.A.
"Handling of phosphate by the human kidney at high plasma concentration"
J. physiol., 1956, 131 : 555-571.
- 156.- LOOKE W.T., BARCLAY J.A., GOVAN A.D.T. and NAGLEY L.
"Osteoporosis associated with low serum phosphorus and renal glycosuria". Arch. int. Med., 1947, 80 : 147-164.

- 157.- LOTZ M., ZISMAN E. and BARTTER F.C.
"Evidence for a phosphorus depletion syndrom in man."
New Eng. J. Med., 1968, 278 : 409-415.
- 158.- LUDWIG G.D., KYLE G.C. and De BLANCO M.
"Tertiary" hyperparathyroidism induced by osteomalacia resulting from phosphorous depletion."
Am. J. Med., 1967, 43 : 136-140.
- 159.- Mac INTYRE I.
"Thyrocalcitonin" in Ve symposium européen : Les tissus calcifiés , p. 143-151 , Paris 1968, Soc d'edit. ens. sup.
- 160.- Mac PHAUL J.J. , Mac INTOSH D.A., HAMIMOND W.S. and PARK O.
"Autonomous secondary (renal) parathyroid hyperplasia."
New Eng. J. Med., 1964, 271 : 1342-1345.
- 161.- MAGID G.J., MALOREY J.R., SIROTA J.H. and SCHWAB E.A.
"Familial hypophosphatemia. Studies on its pathogenesis in an affected mother and son. "
- 162.- MALVIN R.L., LOTSPEICH W.D.
"Relation between tubular transport of inorganic phosphate and bicarbonate in the dog."
Am. J. Physiol., 1956, 187 : 51-56.
- 163.- MALVIN R.L., WILDE W.S. and SULLIVAN L.P.
"Localization of nephron transport by strop flow analysis."
Am. J. Physiol., 1958, 194 : 135-142.
- 164.- MARSDEN H.B. and WILSON V.K.
"Lead forsonning in children".
Brit. Med. J. , 1965, 1 : 324-326.
- 165.- MARTIN H.E. and JONES R.
"The effect of ammonium chloride and sodium bicarbonate on the urinary excretion of magnesium, calcium and phosphate.
Am. Heart J. , 1961, 62 : 206-210.
- 166.- MATRAJT H., BORDIER Ph., TUNCHOT S., HIOCO D., FOSTER G.V. and DUYLE F.H. " Histological bone changes produced by calcitonin . "
in "Calcitonin proceedings of the symposium on thyrocalcitonin and the C cells" p. 338-346 , W Heinemann medecial books LTD London.

- 167.- MEYERSON A.M. and PASTOR B.M.
"The Fanconi syndrom and its clinical variants."
Am. J. Med., 1954, 228 : 378-387.
- 168.- MILHAUD G., LI TSIEN MING et MOUKHTAR M.S.
"Synergie et antagonisme de la thyroxine, de la parathormone et de la thyrocalcitonine sur la calcémie et la phosphorémie."
C.R. Acad. Scienc., 1967, 264 : 846-849.
- 169.- MILHAUD G., PERAULT A.M. et MOUKHTAR M.S.
"Etude du mécanisme de l'action hypocalcémiante de la thyrocalcitonine".
C.R. Acad. Sci., 1965, 261 : 813-816.
- 170.- MILLS J.N. and THOMAS S.
"The acute effects of cortisone and cortisol upon renal fonction in man."
J. Endoc., 1958, 17 : 41-53.
- 171.- MILNE M.D., STANBURY J.W. and THOMPSON A.E.
"Observations on the Fanconi syndrome and renal hyperchlo-
ruric acidosis in the adulte".
Quart. J. Med. , 1952, 21 : 61-82.
- 172.- MINTZ D.H., HELLMAN D. and CANARY J.J.
"Effect of altered thyroid function on calcium and phosphorus nicadian rythms."
J. Clin. Endoc. Metab., 1968, 28 : 399-411.
- 173.- MOENS C., and WANTERS M.
"Hypocalciuric effect of benzothiazides."
Acata Rheum. Scand., 1966, 12 : 228-233.
- 174.- MOORE C.A. and BUNCE G.E.
"Reduction in frequency of renal calculus formation by oral magnesium administration." Invest. Urol., 1964 ,2 :7
- 175.- MORGAN H.G., STUART W.K., LOWE K.G., STOWERS J.M. and JOHNSTONE J.H.
"Wilson's disease and the Fanconi syndrome."
Quart. J. Med. , 1962, 31 : 361-384.
- 176.- MORRISSON A.B., BUCKALEW V.M., MILLER R. and LEWIS J.D.
"The reabsorption of phosphate by the kidney in potassium deficient dog."
J. Clin. Invest., 1960, 39 : 1014.

- 177.- NAGEANT de DUXCHAISNES C. , KRANE S.M.
"The treatment of adult phosphate diabets and Fanconi syndrome with neutral sodium phosphate".
Am. J. Med., 1967, 43 : 508-543.
- 178.- NASSIM J.R., HIGGINS B.A., COLLINS J., HILB A.
"The effect of bendrofluazide on urine calcium excretion."
Clin. Sci., 1964, 27 : 457-462.
- 179.- NASSIM J.R., SAVILLE P.D and MULLIGAN L.
"The effect of stilboestrol on urinary phosphate excretion"
Clin. Sci, 1956, 15 : 367-371.
- 180.- NATELSON S., PINCUS J.B. and RANNAZZISI G.
"Dynamic control of calcium, phosphate citrate and glucose levels in blood serum."
Clin. Chim., 1963, 9 : 31-62.
- 181.- NICHOLSON T.F., SHEPHERD G.W..
"The effect of damage to various parts of the renal tubule on the excretion of phosphate by the dog's kidney."
Can. J. Biochem. Physiol., 1959, 37 : 103-111.
- 182.- NORDIN B.E.C. and FRASER R.
"Assessment of urinary phosphate excretion"
Lancet, 1960, 1 : 947.
- 183.- PANSU D., VIGNON G. et CHAPUY P.
"Une observation d'ostéomalacie vitamino- résistante hypophosphorémique de l'adulte. "
Rev. Rhum., 1967, 34 : 270-276.
- 184.- PARFITT A.M. , HIGGINS B.A., NASSIN J.R., COLLINS J.A. and HILB A. "Metabolic studies in patients with hypercalciuria
Clin. Sci., 1964, 27 : 463-482.
- 185.- PECHET M. , BOBADILLA E., CARROL E.L. and HESSE R.H.
"Regulation of bone resorption and formation influences of thyrocalcitonin, parathyroïde hormone, neutral phosphate and vitamin D3."
Am. J. Med., 1967, 43 : 696-710.
- 186.- PHILLIPS M.J., COOKE J.N.C.
"Relation between urinary calcium and sodium in patients with idiopathic hypercalciuria".
Lancet , 1967, 1 : 1354-1357.

- 187.- PICKLEMAN J.R., STRAUSS F.H., FORLAND M. and PALOYAN E.
"Thiazide induced parathyroid stimulation."
Métabolism, 1969, 18 : 867-873.
- 188.- PIEL C.F.
"Diseases of the renal tubules in childhood."
Pediatries , 1957, 20 : 337.
- 189.- PINCUS J.B., NATELSON S. and LUGOVOY J.K.
"Effect of epinephrine , A.C.T.H., and cortisone on citrate, calcium, glucose and phosphate levels in rabbits."
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 78 : 24-27.
- 190.- PITTS R.F., ALEXANDER R.S.
"The renal reabsorption mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs."
Am. J. Physiol., 1944, 142 : 648-661.
- 191.- PITTS R.F., GURD R.S., KESSLER R.H. and HIERHOLZEN K.
"Localization of acidification of urine, potassium and ammonium secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog." Am. J. Physiol., 1958, 194 : 125-134
- 192.- PRADER A., ILLIG R. and HEIERKI E.
"Eine besondere form der primären vitamin D resistenten Rachitis mit hypocalcämie und autosomal dominantem erbgang : de hereditäre pseudo-mangel rachitis".
Hel. Ped. Acta, 1961, 16 : 452-468.
- 193.- PRONOVE P. and BARTTER F.C.
"Diagnosis of hyperparathyroidism."
Metabolism, 1961, 10 : 349-363.
- 194.- RASMUSSEN H.
"Parathyroid hormone."
Am. J. Med., 1961, 30 : 112-128.
- 195.- RASMUSSEN H.
in "Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)
Excerpta Medica Found edit. (Amsterdam) 1968.
- 196.- RASMUSSEN H., ANAST C. and ARNAUD C.
"Thyrocalcitonin, E.G.T.A. and urinary electrolic excretion." J. Clin. Invest., 1967, 46 : 746-752.
- 197.- RASMUSSEN H., NEGATA N., FEMBLATT J. and FAST D.
"Parathyroid hormone , membranes, ions and enzymes" in
Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin)
Excerpta Medica Found edit (Amsterdam) 1968.

- 198.- RASMUSSEN H., PECHET M., FAST D.
"Effect of dibutyryl cyclic adenosine 3'5'monophosphate, theophylline and other nucleotides upon calcium and phosphate metabolism."
J. Clin. Invest., 1968, 47 : 1843-1850.
- 199.- REYNOLDS E.S., TANNEU R.L. and TYLER H.R.
"The renal lesion in Wilson's disease."
Am. J. Med., 1966, 40 : 518-527.
- 200.- RICHMOND J.B., KRANTZ H., SEGAR W. and WAISMAN H.A.
"Proc. Soc. Exo. Biol. Med., 1951, 77 : 38-87.
- 201.- RIGGS B.L., SPRAGNE R.G., JOWSEY J. and MAHER F.T.
"Adult onset vitamin D resistant hypophosphatemic osteomalacia."
New Eng. J. Med., 1969, 281 : 762-766.
- 202.- ROBERTS K.E., PITTS R.F.
"The effects of cortisone and desoxycorticosterone on the renal tubular reabsorption of phosphate and the excretion of titrable acid and potassium in dogs."
Endocrinology, 1953, 52 : 324-330.
- 203.- ROBERTSON B.R., HARRIS R.C. and McCUNE D.J.
"Refractory rickets."
Am. J. Dis. Child, 1942, 64 : 948
- 204.- ROSE G.A.
"Role of phosphate in treatment of renal tubular hypophosphatemic rickets and osteomalacia."
Brit Med. J., 1964, 2 : 857-861.
- 205.- ROSSELIN G.
"Explorations fonctionnelles du métabolisme phospho-calcique."
Gaz. Med. France, 1961, 2 Mai
- 206.- RUPP W. and SWOBODA W.
"untersuchungen des PO_4^{4-} stoffwechsels bei vitamin D resistenten rachitis ("phosphatdiabetes")
Helv. Paed. Acta, 1956, 11 : 256-268.
- 207.- SACHS J. and SINEX F.M.
"Insulin and the relation between phosphate transport and glucose metabolism."
Am. J. Physiol., 1953, 175 : 353-356.

- 208.- SALLIS J.D., and DELUCA H.F.
"Action of parathyroid hormone on mitochondria magnesium and phosphate independent respiration."
J. Biol. Chem., 1966, 241 : 1122
- 209.- SALLIS J.D., DELUCA H.F. and RASMUSSEN H.
"P.T.H. Stimulation of phosphate uptake by rat liver mitochondria."
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1963, 10 : 266.
- 210.- SALASSA R.M., JOWSEY J. and ARNAUD C.D.
"Hypophosphatemic osteomalacia associated with small benign sclerosing hémangiomas."
J. Lab. Clin. Med., 1969, 74 : 1004.
- 211.- SARTORIUS O.W., ROEMMELT J.C. and PITTS R.F.
"The renal regulation of acid-base balance in man .IV.- the nature of the renal compensations in ammonium chloride acidosis."
J. Clin. Invest., 1949, 28 : 423-439.
- 212.- SAVILLE P.D. NASSIM J.R., HARWOOD-STEVENSON F., MULLIGAN L. and CAREY M. "Osteomalacia in von Recklinghausen's neurofibromatosis."
Brit. Med. J., 1955, 1 : 1311-1313.
- 213.- SCHACHTER D.
Symp. intern. sur l'ostéomalacie - Chateau D'Artigny 1965
- 214.- SCRIVER C.R., GOLDBLOOM R.B. and ROY C.C.
"Hypophosphatemic rickets with renal hyperglycemia, renal glycosuria and glycyl-prolinuria a syndrome with evidence for renal tubular secretion of phosphorus".
Pediatrics , 1964, 34 : 357-371.
- 215.- SEGAR W.E., IBER L.L., and KYLE L.H.
"Osteomalacia of unknown etiology."
New Eng. J. Med., 1956, 254 : 1011-1017.
- 216.- SELDIN D.W. and WILSON J.D.
"Renal Tubular acidosis." in The metabolic basis of inherited disease. 2e Edit. pp. 1230-1246, Mc Graw hill book Company edit.
- 217.- SEZE S. de, RYCKWAERT A.
"Ostéopathies de carence." in Maladies des Os et des Articulations , tome 1 p. 295i, Paris 1962 Flammarion edit.

- 218.- SHERMANN M.S.
"Bone changes following bilateral ureterosig-masectomy."
SurG. Gyn. Obst., 1953, 97 : 159-161
- 219.- SHIM S.S., COPP D.H. and PATTERSON F.P.
"Effect of adrenaline on plasma calcium, phosphate and
blood glucose in the dog."
Can. J. Physiol. Pharmacol., 1968, 46 - 45-50.
- 220.- SHILS M.E.
"Experimental human magnesium depletion."
Medecine, 1969, 48 : 1-61.
- 221.- SIROTA J.H., and HAMMERMAN D.
"Renal function studies in an adult subject with Fanconi
syndrome." Am. J. Med., 1954 , 16 : 138-152.
- 222.- SMITH W.W.
"The excretion of phosphate in the dog , fish squalus,
acanthia." J. Cell. Comp. Physiol., 1939, 14 - 95.
- 223.- SMITH R. and DICK M.
"The effect of vitamin D and phosphate on urinary total
hydroxyproline excretion in adult presenting -Vitamin D
resistant type I renal tubular osteomalacia."
Clin. Sci., 1968, 35 : 575-587.
- 224.- STOWERS J.M. and DENT C.E.
"Studies on the mechanism of the Fanconi syndrome."
Quart. J. Med., 1947, 16 : 275-290.
- 225.- STRICKER J.C., THOMPSON D.D., KLOSE R.M., GIEBISCH G.,
GEUCK J.N. and VAUGHAM J.B.
"Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in
the rat." J. Clin. Invest., 1964, 43 : 1596-1607.
- 226.- SYMONDS H.W. and TREACHER R.J.
"The experimental induction of hypophosphataemia in Goats
using anion exchange volumus."
J. Physiol., 1967, 193 : 619-629.
- 227.- TASHJIAN A.H., LEVINE L. and MANSON P.L.
"Immunochilical identification of parathyroid hormone in
non parathyroid neoplasms associated with hypercalcemia."
J. Exp. Med., 1964, 119 : 467-484.

- 228.- THOMPSON D.D. and HIATT H.H.
"Renal reabsorption of phosphate in normal human subjects and in patients with parathyroid disease."
J. Clin. Invest., 1957, 36 : 550-556.
- 229.- Van YPERSEL de STRIHOU C. et CROSNIER J.
"Sur les accidents rénaux avec alcalose et hypercalcémie survenant chez les sujets gastralgiques (Syndrome de Burnett)." Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1961, 6 : 779-788.
- 230.- VERBANK M.
"Le fonctionnement du rein dans les états d'hypercalcémie
Acta Clin. Belg., 1965 supp I 1-130.
- 231.- VILLANUEVA A.R., ILNICKI L. , FROST H.M. and ARNSTEIN R.
"Mesurement of the bone formation rate in a case of familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets."
J. Lab., Clin. Med., 1966, 67 : 973-982.
- 232.- VON TOBLER R., BRADER A. und TAILLARD W.
"die familiäre primäre vitamin D resistente rachitis (phosphatdiabetes)."
Hel. Pediat. Acta , 1956, 11 : 209-255.
- 233.- WALLIS L.H. and ENGLE R.L.
"The adult Fanconi syndrome."
Am. J. Med., 1957, 22 : 13-23.
- 234.- WALSER M.
"Calcium clearance as a fonction of sodium clearance in the dog."
Am. J. Phys., 1961, 200 : 1099
- 235.- WEBSTER G.D. and Mann J.B. , GORMANBULLS A.
"Th. effect of phosphate infusions upon renal phosphate clearance in man : evidence for tubular phosphate secretion ."
Metabolism, 1967, 16 : 797-814.
- 236.- WILSON D.R., YORK S.E., JAWORSKI Z.F. and YENDT E.R.
"Studies in hypophosphatemic vitamin D refractory osteomalacia in adults."
Medecine (B), 1965, 44 : 99-133.
- 237.- WILSON D.R. and YENDT E.R.
"Treatment of the adult Fanconi syndrome with oral phosphate supplements and Alkali. Report of two cases associated with nephrolithiasis."
Am. J. Med., 1963, 35 : 487-511.

- 238.- WINTERS R.W., Mc FALLS V.W. and GRAHAM J.B.
"Hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets."
Pediatrics, 1960, 25 : 959-966.
- 239.- WINTERS R.W. and GRAHAM J.B.
"Multiple genetic mechanism in vitamin D resistant rickets".
Pediatrics, 1960, 25 : 932-933.
- 240.- WINTERS R.W., GRAHAM J.B., WILLAMS T.F., Mac FALLS V.W.
and BURNETT C.H.
"A genetic study of familial hypophosphatemia and vit D
resistant rickets with a review of the literature."
Medecine , 1958, 37 : 97-142.
- 241.- WHITE J.E., BINFORD C.C., ROBINSON R.R. and BLACKARD W.G.
"Familial hypophosphatemia"
Arch. int. Med., 1963, 111- 460-464.
- 242.- WRONG D. and DAVIES H.E.F.
"The excretion od acid in renal disease."
Quat. J. Med., 1959, 28 : 259-313.
- 243.- YOUNG M.M., JASAMI C., SMITH D.A. and NORDIN B.E.C.
"Some effects of ethinyl oestradiol on calcium and phospho-
rus metabolism in osteoporosis."
Clin. Sci., 1968, 34 : 411-417
- 244.- BLACKARD W.G., ROBINSON R.R. and WHITE J.E.
"Familial hypophosphatemia. Report of a case with observa-
tions regarding pathogenesis."
New Eng. J. Med., 1962, 266 : 899.905.

Vu le Doyen

G. BROUET

Vu le Président de Thèse

S. de SEZE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

